



10. vuosikerta
10 årgången
10th Annual volume

Pääkirjoitus

Tom Wikberg 3 Yhteistoiminnalla tehoa eurooppalaiseen laadunvalvontaan

Hannu Kankaanranta | Eeva Moilanen |

Aarne Lahdensuo 4 Kun astmapotilas oireilee inhalaatiosteroidista huolimatta

Hanna-Maija Koponen-Piironen 10 Sähköinen resepti muotoutuu

Uutta lääkkeitä

Markku Toivonen 12 Travoprosti
13 Kaspofungiiniasetaatti
14 Telitromysiini
Markku Pasanen 15 Ferukarbotraani

Haittavaikutuksista 16 Infliksimabi (Remicade) lisää infektioalttiutta

Lääkkeen käyttö

Ulla Närhi | Outi Pirinen 17 Unilääkkeiden käyttö lisääntyy

Rohdosvalmisteista

Anna-Liisa Enkovaara 19 Maarianohdaketta maksavaivoihin?

Terveystieteiden laitteista ja tarvikkeista

Juhani Ojajärvi | Hely Reinikka-Railo 21 Luonnonkumikäsineiden laatu paranee

Ex tempore 23 Lääkevalmisteiden perusrekisteri saatavilla

Lehden artikkelien otsikot löytyvät aiheittain ryhmiteltyinä Lääkelaitoksen kotisivulta www.nam.fi tai www.laake-laitos.fi kohdassa Julkaisut ja lehdet – TABU. Hakemistossa ovat mukana artikkeliaiheet ensimmäisestä numerosta (1.93) lähtien. Vuodesta 2000 lähtien lehdet ovat kotisivuilla pdf-muodossa.



Tom Wikberg

FAT, DOSENTTI, LABORATORIOPÄÄLLIKKÖ
Farmaseuttinen osasto
Lääkelaitos

Yhteistoiminnalla tehoa eurooppalaiseen laadunvalvontaan

Lääkevalmisteen laatuvaatimukset vahvistetaan myyntilupamenettelyissä. Vuodesta 1995 lähtien Euroopan unionin alueella on myönnetty lääkkeille myyntilupia keskitetyllä menettelyllä, tunnustamismenettelyllä ja kansallisesti. Vaikka monet uudet innovaatiot käyvät läpi keskitetyn menettelyn, kansalliseen päätöksentekoon perustuva tunnustamismenettely on huomattavasti yleisempi tapa saada lääkkeelle myyntilupa. Suomessa noin neljäsosa lääkevalmisteista sai vuoden 2001 aikana myyntiluvan keskitetyllä menettelyllä. Kun valmistet tulevat markkinoille, viranomaiset valvovat laboratorio- tutkimuksin, että ne todella täyttävät niille vahvistetut laatuvaatimukset.

EU-alueella on vuodesta 1999 ollut käytössä järjestelmä, jossa EDQM (*European Department for the Quality of Medicines*) koordinoi laadunvalvontaa EMEA:n (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) hyväksymän tarkastusohjelman mukaisesti. Kukin lääkevalmiste tutkitaan kahdessa laboratoriossa, jotka kuuluvat jäsenmaiden virallisista tarkastuslaboratorioista koostuvaan verkostoon (*European Network of Official Medicines Control Laboratories*). Näin voidaan hyödyntää jäsenmaiden laboratorioiden erilaista osaamista sekä välttää päällekkäistä työtä ja turhaa näytteenottoa. Edellä oleva koskee vain keskitetyssä menettelyssä myyntiluvan saaneita lääkevalmisteita.

Laboratorioryhteistoiminnasta saatujen hyvien kokemusten perusteella on nyt suunnitteilla sen laajentaminen koskemaan myös tunnustamismenettelyn kautta myyntiluvan saaneita lääkevalmisteita. Strasbourgin joulukuussa 2000 pidetyssä kokouksessa sovittiin laboratorioiden kesken kokeiluvaiheen aloittamisesta. Kokei-

luvaihe on nyt loppusuoralla, ja arviointikokous on tarkoitus pitää vuoden 2002 alussa. Lääkelaitoksen farmaseuttinen laboratorio on ollut aktiivisesti mukana suunnittelemassa ja kokeilemassa uusia menettelytapoja. Nyt muotojaan etsivällä työnjaolla laadunvalvonta tehostuu, kun laboratorio voi analysoida sarjatyönä useita eri puolilta Eurooppaa otettuja näytteitä sen sijaan, että jokainen lääkevalmiste analysoitaisiin erikseen kansallisissa laboratorioissa. Samalla eri näytteille saatujen tulosten vertailu tulee mahdolliseksi.

Nykyisin suuri osa valvontalaboratorion työajasta kuluu aineiden, tarvikkeiden ja ohjeiden hankkimiseen, menetelmien validoimiseen ja dokumentointiin. Ottamalla useampia näytteitä eri maista ja analysoimalla ne keskitetysti lisätään valvonnan tehoa, koska näytesarjan kasvattaminen yhdestä esimerkiksi kolmeen tai neljään ei lisää analytiikkaan kuluvaakaan merkittävästi.

Yhteistoiminnan tulisi kuitenkin olla sellainen, että tulosten vastavuoroinen hyväksyminen ei tuota siihen osallistuville viranomaisille ongelmia. Laboratorioiden laatujärjestelmien kehittäminen ja menetelmien akkreditoiminen on yksi tapa lisätä tulosten luotettavuutta ja uskottavuutta. Laadunvalvontatestien tulosten varmentaminen toisessa laboratoriossa olisi suotavaa ainakin niin kauan, kun kaikilla yhteistoimintaan osallistuvilla laboratorioilla ei vielä ole akkreditointia. Lääkelaitoksen farmaseuttisella sekä biologisella laboratoriolla on hyvät lähtökohdat osallistua eurooppalaiseen yhteistoimintaan riippumatta siitä, mihin suuntaan järjestelmä kehittyy. Laboratorioilla on standardin EN ISO/IEC 17025 vaatimusten mukainen laatujärjestelmä ja Mittatekniikan keskuksen akkreditointi laadunvalvonnan kannalta keskeisille menetelmille.



Hannu Kankaanranta (blhaka@uta.fi)

DOSENTTI, ERIKOISTUVA LÄÄKÄRI

Immunofarmakologian tutkimusryhmä, lääketieteen laitos, Tampereen yliopisto
Keuhkosairauksien klinikka, TAYS

Eeva Moilanen

PROFESSORI

Immunofarmakologian tutkimusryhmä, lääketieteen laitos, Tampereen yliopisto
Kliinisen kemian yksikkö, TAYS

Aarne Lahdensuo

PROFESSORI, YLILÄÄKÄRI

Keuhkosairauksien klinikka, TAYS

Kun astmapotilas oireilee inhalaatiosteroidista huolimatta

Useimmilla astmapotilailla oireet ja taudinkuva ovat lieviä, ja säännöllinen inhalaatiosteroidihoito poistaa oireet ja parantaa keuhkojen toimintaa. Kuitenkin osalla potilaista astma oireilee steroidilääkityksestä huolimatta.

Keskivaikeaa jatkuvaa astmaa sairastavilla [ulkomaisissa hoitosuosituksissa (1,2) “step 3”, “moderate persistent asthma” ja kotimaisessa Käypä hoito -suosituksessa (3) lähinnä “keskivaikea jatkuva astma”] on tyypillistä, että säännöllisestä inhalaatiosteroidista (beklometasoni tai budenosidi ≤ 1000 mikrog/vrk tai flutikasoni ≤ 500 mikrog/vrk) huolimatta astmaoireita, esim. hengenahdistusta, yskää, vinkunaa, liman eritystä tai yöoireita esiintyy viikottain ja jopa päivittäin. Kohtauslääkitystä tarvitaan useita annoksia viikossa tai päivittäin. Usein myös keuhkojen toimintakokeissa havaitaan poikkeavuuksia (matala PEF tai FEV₁ tai PEF-seurannassa toistuva merkittävä vuorokausivaihtelu tai bronkodilataatiovaste). Astma ei siis ole hyvässä hoitotasapainossa, ja hoitoa pitää tehostaa. Vaihtoehtoina on suurentaa inhalaatiosteroidin annosta tai lisätä hoitoon pitkävaikutteinen sympatomi-meetti, leukotrieeniantagonisti tai teofylliini.

Selvitä

Ennen hoidon muuttamista selvitä:

- Käyttääkö potilas inhalaatiosteroidia annettujen ohjeiden mukaisesti ja mikä on potilaan hoitomyöntyvyys? Selvitä perusperiaatteet ja motivoi!

- Osaako potilas inhaloida oikein? Inhalaatiotekniset ongelmat ovat yleisiä erityisesti vanhuksilla. Opetta!
- Mahdolliset pahentavat ympäristötekijät (esim. kotieläimet, työympäristön muutokset, harrastukset).

Jos yllämainituista ei löydy korjattavaa tai näihin asioihin puuttumisellaan ei tilannetta saada parantumaan, pitää lääkitystä tehostaa.

Nostaisinko inhalaatiosteroidin annosta?

Useimmissa tähänastisissa hoitosuosituksissa (1,2,3) esitetään vaihtoehtoksi inhaloitavan glukokortikoidiannoksen suurentamista. Koska glukokortikoideilla on monta erilaista vaikutuskohtaa, on erittäin todennäköistä, että vaikutus näihin kaikkiin ei ole samanlainen samalla lääkeainepitoisuudella. Suurentamalla steroidin annosta saatettaisiin siis saada useampia erilaisia tulehdusvastaisia vaikutuksia, joita ei vielä pienemmällä steroidiannoksella saavuteta. Koska tavoitteena on astman taustalla olevan eosinofiilivaltaisen tulehdusreaktion sammuttaminen, annoksen suurentaminen tuntuu siis periaatteessa järkevältä lähestymistavalta.

Suoritetuissa tutkimuksissa

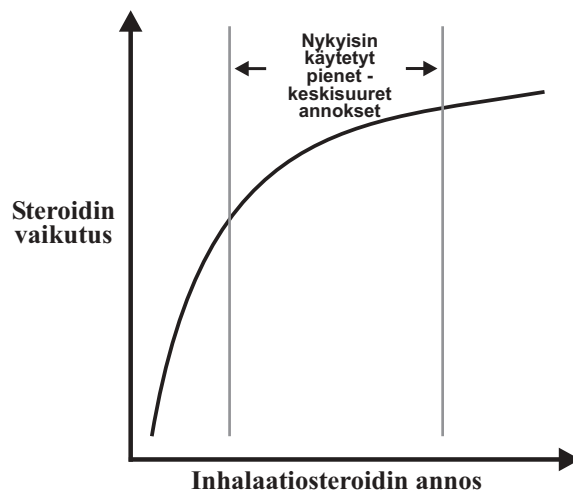
(esim. 4,5) on havaittu tilastollisesti merkittävää annosvasteisuutta, mutta yllättäen vain pienimmän ja suurimman budesonidiannoksen (200–1600 mikrog/vrk) välille tuli merkitsevä ero aamu-PEF-puhalluksien tai FEV₁:sen mittauksissa (5): mitattaessa ilta-PEF-arvoja, päivätai yöoireipisteiden tai kohtauslääkkeen käyttöä ei todettu merkitsevää eroa annosten välillä.

Samankaltaisia tuloksia on saatu beklometasonilla ja flutikasonilla huolimatta jopa 8–20-kertaisesta erosta pienimmän ja suurimman lääkeannoksen välillä (6,7). Sen sijaan kaikkien tutkittujen suureiden kohdalla esimerkiksi jo pienin flutikasoniannos (50 mikrog/vrk) erosi merkittävästi lumelääkkeestä (6). Toisessa (4) oireista kroonista astmaa sairastavilla potilailla tehdyssä annos-vastetutkimuksessa flutikasoniannoksen kaksinkertaistamiselle lasketut lineaariset muutokset (flutikasoniannoksen kaksinkertaistuksessa tapahtuu siis kuvatus suuruinen muutos parempaan suuntaan) ovat seuraavat: aamu-PEF 4,3 l/min, ilta-PEF 3,0 l/min, oireettomien päivien määrä 1,9 %, FEV₁ 0,03 l ja FVC 0,04 l. Yllä kuvatut inhaloitavan glukokortikoidin annoksen kaksinkertaistamisella saadut muutokset ovat oikean suuntaisia, mutta kliinisesti arvioiden kovin pieniä. Flutikasonin annosvasteisuutta ast-

man hoidossa selvittävässä meta-analyysissä (N=2 324) (8) päädyttiin siihen, että 80 % suuriannoksisen flutikasonin (1000 mikrog/vrk) hyödyistä saatiin jo annostasolla 70–170 mikrog/vrk ja 90 % hyödyistä annoksilla 100–250 mikrog/vrk. Flutikasonin maksimaalinen vaikutus saavutettiin noin 500 mikrog/vrk annostasolla. Toisessa meta-analyysissä (9) flutikasoni paransi keuhkojen toimintakokeiden tuloksia ja vähensi oireita sekä kohtauslääkkeen tarvetta kaikilla tutkituilla annostasolla (100–1000 mikrog/vrk) lumenlääkkeeseen nähden. Annosvasteisuus todettiin FEV₁-muutoksessa, aamu- ja ilta-PEF-arvoissa, yöheräämisissä sekä lääkärin arvioimassa tehossa. Kuitenkin näissäkin ainoa merkittävä ero oli annosten 100 ja 1000 mikrog/vrk välillä. Parittaisessa vertailussa (esim. 100 ja 200 mikrog/vrk, 200 ja 500 mikrog/vrk ja 500 ja 1000 mikrog/vrk välillä) ei ollut merkittäviä eroja eri annostasojen tehossa. Merkittävää annosvasteisuutta ei flutikasonilla nähty astmaoirepisteisiin eikä kohtauslääkkeen käyttötarpeeseen. Beklometasonilla tehtyjen tutkimusten meta-analyysi (10) antaa samansuuntaisia tuloksia.

Budesonidilla ei tuoreen meta-analyysin mukaan (11) lievässä tai keskivaikeassa astmassa saada merkittävää annosvasteisuutta annosvälillä 200–1600 mikrog/vrk, kun mitataan sekuntikapasiteettia, aamu-PEF-arvoja, oirepisteitä tai kohtauslääkkeen käyttöä. Sen sijaan keskivaikeaa tai vaikeaa astmaa sairastavilla budesonidiannoksen nosto annoksesta 200 mikrog/vrk tasolle 800 mikrog/vrk vähentää astman pahenemisvaiheita. Näyttää siis siltä, että nykyisin kliinisesti käytetyt pienet ja kohtalaiset inhalaatiosteroidien annokset ovat annos–vaste kuvaajan hietaasti nousevalla osalla (kuva 1).

Astman hoidossa keuhkofunktio- tutkimukset tai astmaoireet eivät aina luotettavasti kuvasta keuhkoputkien astmaattista tulehdusta. Laajoja tutkimuksia, joissa olisi selvitetty eri inhalaatiosteroidiannosten vaikutusta nimenomaan astmatulehdusta kuvaaviin muuttujiin, ei ole julkaistu. Suppeampien julkaistujen tutkimusten perusteella näyttää siltä, että myöskään tulehdusmittareilla (esim. hyperreaktiviteetti, eosinofiilit, ulos-



Kuva 1. Inhalaatiosteroidien annos–vaikutuskuvaaja.

hengitysilman typpioksidi) arvioituna inhalaatiosteroidiannoksen kaksinkertaistamisella saatu lisäteho ei yleensä ole edes tilastollisesti merkitsevä (10,12,13,14).

Nykyisiä inhalaatiosteroideja käytettäessä keuhkoista imeytyvä lääkeannos muodostaa pääosan systeemisesti imeytyvästä ja siten myös haittavaikutuksia aiheuttavasta steroidiannoksesta. Annoksen noston yhteydessä systeemisesti imeytyvä lääkeaineen määrä lisääntyy samassa suhteessa kuin keuhkoihin inhaloidun lääkeaineen määrä. Inhaloitavien glukokortikoidien haittavaikutukset ovat yleensä suhteellisen lieviä. Kuitenkin riski systeemisiin haittavaikutuksiin, kuten hypotalamus-hypofyysi-lisämunaishuoren säätelyn häiriö (oman kortisolituotannon vähentyminen) sekä luun tiheyden väheneminen, lisääntyy inhalaatiosteroidiannoksen noustessa. Lisämunaishuoren toiminnan häiriö johtaa vain harvoin substituutiohoidon tarpeeseen (15), mutta se kuvastaa inhaloitavan glukokortikoidin mahdollisuutta aiheuttaa muita systeemisiä haittavaikutuksia. Riski oman kortisolituotannon vähentymiseen ja luun tiheyden alentumiseen suurenee selvästi, kun beklometasonidipropionaatin ja budesonidin vuorokausiannos ylittää 1500 mikrog ja flutikasonipropionaatin 750 mikrog (16). Systeemisten haittavaikutusten riski vaihtelee kuitenkin yksilöllisesti. Vaikka haittavaikutusten riski ja niiden merkitys pitkäaikaisessa hoidossa on monilta osin vielä epäselvä, on varmasti järkevää

pyrkä käyttämään pienintä mahdollista tehokasta annosta.

Lisäisinkö lääkitykseen pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin?

Pitkävaikutteisten beeta₂-agonistien, formoterolin ja salmeterolin, vaikutusaika tavanomaisten inhalaatioannosten jälkeen on noin 12 tuntia. Beeta₂-agonistit estävät ja laukaisevat hengitysteiden sileän lihaksen supistusta riippumatta sen aiheuttajasta. Astmassa tämä on erityisen merkittävää, koska sileää lihasta supistavat lukuisat erilaiset tekijät. Pitkävaikutteisen beeta₂-sympatomi-meetin lisäämisen astmapotilaan steroidilääkitykseen on osoitettu parantavan elämänlaatua ja keuhkojen toimintakokeiden tuloksia, vähentävän yöoireita ja suojaavan räsituksen sekä useiden epäspesifisten tekijöiden aiheuttamalta keuhkoputkien supistumiselta paremmin kuin lumenlääke tai säännöllinen lyhytvaikutteinen beeta₂-agonistilääkitys (17). Viime vuosien aikana on julkaistu myös useita tutkimuksia, joissa pitkävaikutteisen sympatomi-meetin lisäämistä on verrattu inhalaatiosteroidiannoksen nostamiseen astmapotilailla, joilla on aktiiviin astmaan sopivia oireita ja/tai löydöksiä huolimatta pienestä tai kohtalaisesta inhalaatiosteroidiannoksesta.

Salmeteroli

Salmeterolin lisäämistä lääkitykseen verrattuna inhalaatiosteroidin annoksen nostamiseen (vähintään kak-

sinkertaistamiseen) on verrattu tuoreessa meta-analyysissä (18). Sisäin-ottokriteereinä useimmissa tutkimuksissa oli pieni-kohtalainen inhalaatiosteroidiannos, merkittävä vaste bronkodilataatiokokeessa sekä selkeät astmaoireet. Salmeterolin lisääminen lääkitykseen parantaa sekä PEF- että FEV₁-arvoja merkittävästi paremmin sekä 3:n että 6 kk:n hoidon jälkeen verrattuna inhalaatiosteroidiannoksen nostoon. Salmeterolin lisääminen paransi PEF-arvoja 22–27,7 l/min ja FEV₁:tä 0,08–0,1 l enemmän kuin inhalaatiosteroidiannoksen nosto. Onko tällainen ero kliinisesti merkittävä? Äskettäin on arvioitu, että pienin muutos keuhkofunktioarvoissa, jolloin potilas kokee tilanteen parantuvan, on kun PEF-lukema nousee noin 19 l/min ja FEV₁ 0,23 l (19). Täten on mahdollista, että salmeterolin lisäyksen aiheuttamalla PEF-arvon nousulla (verrattuna inhalaatiosteroidin annoksen nostoon) olisi kliinistä merkitystä. Salmeterolin lisäys lääkitykseen lisäsi merkittävästi myös oireettomien päivien ja öiden määrää sekä kohtauslääke-vapaiden päivien ja öiden lukumäärää.

Formoteroli

Vuoden kestäneessä satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa FACET-tutkimuksessa (20) selvitettiin kahden

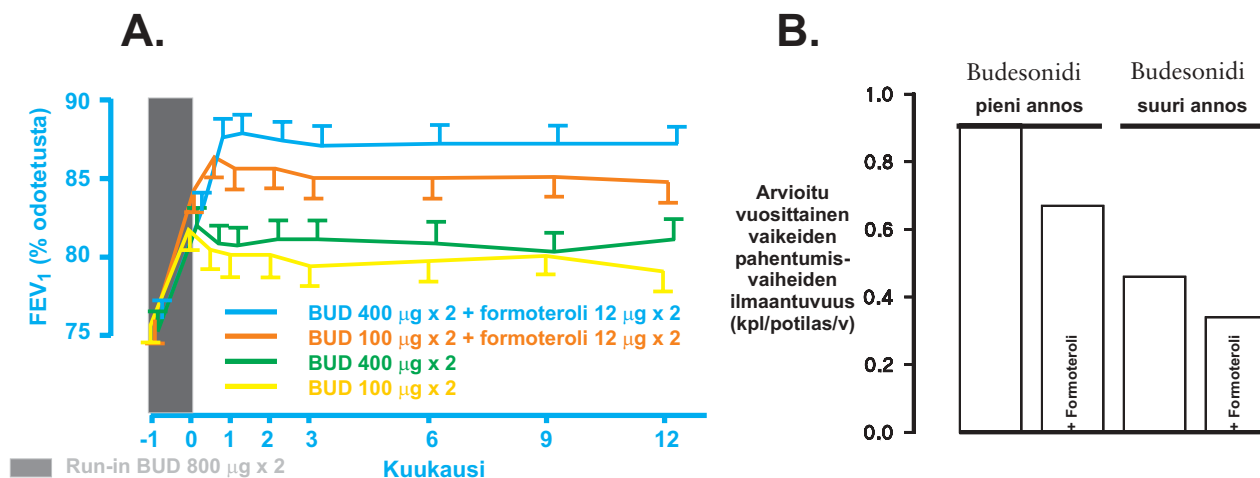
eri inhalaatiosteroidiannoksen (budesonidi 200 ja 800 mikrog/vrk) tai pitkävaikutteisen sympatomimeetin (formoteroli 12 mikrog x 2 /vrk) lisäämisen vaikutusta inhalaatiosteroidihoidosta huolimatta oireisen kroonisen astman hoidossa. Inhalaatiosteroidiannoksen nosto nelinkertaiseksi paransi tilastollisesti merkittävästi sekä sekuntikapasiteettia että aamun PEF-arvoja. Myös formoterolin lisäys lääkitykseen paransi sekuntikapasiteettia ja aamu-PEF-arvoja. Tämä vaikutus on selvästi suurempi kuin inhalaatiosteroidin annoksen nostosta seuraava parantuminen (kuva 2A). Lisäksi formoterolin lisääminen lääkitykseen vähensi merkittävästi päivä- ja yöaikaista oireita sekä kohtauslääkkeen tarvetta. Myös inhalaatiosteroidiannoksen suurentamisella oli samansuuntainen vaikutus. Haitta-vaikutuksissa ei ollut merkittäviä eroja.

Astman pahenemisvaiheet

Eosinofiilivaltainen keuhkoputkien tulehdus on astmalle ominainen piirre. Suurin huoli pitkävaikutteisten sympatomimeettien käyttöönoton yhteydessä on ollut se, että kun oireilevan potilaan lääkitystä tehostettaessa lisätään mukaan lääke, jolla ei ole merkittävää tulehdusta lievittävää vaikutusta ja kun anti-in-

flammatorisen lääkityksen annosta ei suurenneta, pahenee astman taustalla oleva tulehdus huomaamatta ja johtaa lopulta lisääntyviin tai vaikeutuneisiin astman pahenemisvaiheisiin. Pitkävaikutteisen sympatomimeetin lisäämisen vaikutusta astmatulehdukseen on selvitetty neljässä tutkimuksessa (21–24). Näistä kolmessa merkittävää tulehduksen maskeerautumista ei nähty.

Jos pitkävaikutteisen sympatomimeetin liittäminen lääkitykseen johtaisi astman taustalla olevan tulehduksen pahentumiseen, olettaisi sen johtavan lisääntyviin ja/tai vaikeutuneisiin astman pahentumisvaiheisiin. Tuoreen meta-analyysin (18) perusteella salmeterolin lisääminen lääkitykseen verrattuna inhalaatiosteroidin annoksen nostoon tuottaa 2,7 % vähemmän astman pahentumisvaiheita 3–6 kk hoidon aikana. Ero salmeterolin hyväksi on siis hyvin pieni. Merkittävä on, että salmeterolin lisääminen lääkitykseen ei lisää potilaan riskiä saada astman pahenemisvaiheita. FACET-tutkimuksessa (20) budesonidin annoksen nelinkertaistaminen vähensi astman pahentumisvaiheita enemmän kuin formoterolin lisääminen. Steroidiannoksen suurentaminen yhdessä formoterolin lisäyksen kanssa tuotti parhaan tuloksen: astman pahenemisvaiheet vähenivät n. 60 % (kuva 2B). Kun FACET-tutkimuksessa ha-



Kuva 2. A Pitkävaikutteisen sympatomimeetin (formoteroli) lisäämisen tai inhalaatiosteroidiannoksen (budesonidi; BUD) nostamisen vaikutus sekuntikapasiteettiin kroonista astmaa sairastavilla potilailla FACET-tutkimuksen (20) mukaan. B. Arvioitu vuosittainen vakavien astman pahenemisvaiheiden ilmaantuminen eri FACET-tutkimuksen hoitoryhmissä (perustuu viitteessä 20 esitettyihin tuloksiin).

vaittuja pahenemisvaiheita analysoitiin erikseen (25), havaittiin että formoterolin liittäminen lääkitykseen ei muuttanut pahenemisvaiheen aikana tapahtuvia muutoksia PEF-puhalluksissa tai oirepisteissä. Eli pitkävaikutteisesta sympatomimeetista huolimatta pahenemisvaiheessa sekä aamu- että ilta-PEF-arvot putoavat, ja potilas alkaa oireilla. Tämän löydöksen tärkeä seuraus on se, että PEF-arvoja voidaan käyttää edelleen astman omahoitoa ohjaavana tekijänä myös potilailla, joilla on käytössä pitkävaikutteinen sympatomimeetti. Astman ohjattu omahoito sinänsä vähentää merkittävästi astman pahenemisvaiheita (26).

Pitkävaikutteisten sympatomimeettien kohdalla luotettavaa näyttöä merkittävästä tulehduksenvastaisen tehon lisäyksestä ei ole, mutta ei myöskään ole näyttöä siitä, että pitkävaikutteisen sympatomimeetin lisääminen lääkitykseen merkittävästi pahentaisi astman taustalla olevaa tulehdusta, mikäli inhalaatiosteroidilääkitys on ja pysyy käytössä.

Lisäisinkö leukotrieeniantagonistin?

Astman hoitoon on saatu uusi lääkeaineryhmä, kysteinyylileukotrieeni (CysLT1) reseptorin salpaajat (montelukasti ja tsafirlukasti). Näiden lääkeaineiden asema astman hoidossa ei ole vielä täysin selvä (1,2,3). Leukotrieeniantagonistit vähentävät keuhkoputkien supistumista ja parantavat keuhkojen toimintaa. Niillä on myös jonkun verran tulehdusta lievittäviä vaikutuksia. Glukokortikoidien on raportoitu vähentävän kysteinyylileukotrieenituotantoa vain vähän tai ei lainkaan. Lisäämällä astmapotilaan lääkitykseen leukotrieeniantagonisti saataisiin estovaikeus vaikutus välittäjäainejärjestelmään, johon inhaloitava steroidi vaikuttaa vain vähäisesti tai ei lainkaan (27). Mutta toimiiko se? Keskivaikeaa inhalaatiosteroidilääkityksestä huolimatta oireista astmaa sairastavilla potilailla verrattiin montelukastin (10 mg/vrk) lisäämistä lumelääkkeyseen (28). Montelukastin lisääminen paransi sekuntikapasiteettia 0,14 l ja aamun PEF-arvoja 10,4 l/min. Samoin yöheräämiset ja pahenemisvaihepäivien määrä ja päiväaikaiset astmaoireet vähenivät tilastollisesti

merkittävästi. Sen sijaan kohtauslääkkeen käytössä, illan PEF-arvoissa, astma-kohtausten määrässä ja potilaiden omissa arvioissa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa. Montelukastin vaikutusta on selvitetty myös potilailla, joilla oli inhalaatiosteroidista ja muusta lääkityksestä (osalla pitkävaikutteinen sympatomimeetti ja/tai teofylliini) huolimatta oireinen krooninen astma (29). Montelukasti (10 mg/vrk) ei vähentänyt potilaiden oireita tai kohtauslääkkeen käyttöä tai parantanut aamun tai illan PEF-arvoja lumelääkettä paremmin. Tässä melko hyvin tavallista erikoislääkärin astmapoliklinikkavastaanottoa muistuttavassa potilasjoukossa ei montelukastin lisäämisestä kyetty osoittamaan merkittävää hyötyä.

Keskivaikeaa tai vaikeaa, inhalaatiosteroidilääkityksestä huolimatta oireista astmaa sairastavilla potilailla selvitettiin suuriannoksen tsafirlukastin (80 mg x 2) lisäämisen vaikutusta (30). Tsafirlukastin lisääminen lääkitykseen paransi aamun PEF-arvoja, FEV₁:tä ja vähensi oirepisteitä sekä kohtauslääkkeen tarvetta lumelääkettä paremmin. Sen sijaan yöheräämisten ja aamun astmaoireiden suhteen ero ei ollut merkittävä. Tsafirlukastin lisääminen vähensi merkittävästi astman pahenemisvaiheen (kaikki vaikeusasteet) riskiä, riskisuhde tsafirlukastin lisäämisen eduksi 0,61. Tuoreen meta-analyysin (31) perusteella suurianannoksen leukotrieeniantagonistin (2–4 x normaali kliinisessä käytössä oleva annos) lisääminen lääkitykseen vähentää tablettisteroidikuuria vaativien pahenemisvaiheiden ilmaantuvuutta verrattuna pelkkään inhalaatiosteroidiin (riskisuhde 0,34). Tämä tarkoittaa, että suuriannoksella leukotrieeniantagonistilla pitäisi hoitaa 20 potilasta yhden pahenemisvaiheen estämiseksi. Suomessa nykyisin käytössä olevien leukotrieeniantagonistien normaalien hoitoannosten vaikutusta pahenemisvaiheiden määrään ei ole selvitetty. Oireilevilla aikuisilla astmapotilailla tsafirlukastin lisääminen ei ollut inhalaatiosteroidiannoksen kaksinkertaistamista parempi vähentämään pahenemisvaiheiden määrää (31).

On myös verrattu montelukastin (10 mg x 1) lisäämistä salmeterolin

lisäämiseen (32,33). Molemmat hoidot tuottivat merkittävän korjaantumisen useimmissa mitatuissa parametreissa. Salmeterolin lisääminen näytti parantavan astman hoitotasapainoa tilastollisesti merkittävästi montelukastin lisäämistä paremmin useimpien tutkittujen parametrien suhteen. Sen sijaan kaikissa oirepisteparametreissa ei ollut eroa hoitoryhmien välillä. Samansuuntaisia tuloksia saatiin verrattaessa salmeterolin lisäämistä tsafirlukastiin (20 mg x 2) keskivaikeaa astmaa sairastavilla potilailla (34).

Yhteenvetona voidaan todeta, että leukotrieeniantagonistin lisääminen lääkitykseen inhalaatiosteroidista huolimatta oireilevalle potilaalle on mahdollinen vaihtoehto. Jonkin verran näyttöä leukotrieeniantagonistin lisäämisen hyödyistä on, joskaan näyttö ei ole täysin vakuuttava. Onko leukotrieeniantagonistin lisääminen parempi vaihtoehto kuin inhalaatiosteroidin annoksen suurentaminen, jää nähtäväksi. On vaikea arvioida, onko ero pitkävaikutteisen sympatomimeetin ja leukotrieeniantagonistin lisäämisen välillä kliinisesti merkityksellinen. Hyötyjä arvioitaessa on otettava huomioon myös suuri yksilöllinen vaihtelu vasteessa leukotrieeniantagonistille. On potilaita, jotka saavat erittäin hyvän avun lääkkeestä, mutta on myös kohtalainen joukko niitä, jotka eivät näistä lääkkeistä hyödy. Etukäteen ei voi ennustaa, kenelle leukotrieeniantagonistista on hyötyä.

Lisäisinkö teofylliinin?

Teofylliinin lisäämistä lääkitykseen inhalaatiosteroidista huolimatta oireileville astmapotilaille on verrattu steroidiannoksen (budesonidi tai beklometasoni) kaksinkertaistamiseen kahdessa eri tutkimuksessa (35,36). Molemmissa tutkimuksissa teofylliinipitoisuus oli melko pieni, keskimäärin 8,7–10,1 mg/l eli nykyisin terapeuttiseksi katsotun seerumpitoisuuden alarajoilla. Molemmissa tutkimuksissa teofylliinin lisääminen lääkitykseen vastasi teholtaan inhalaatiosteroidiannoksen kaksinkertaistamista. Käyttämällä pientä teofylliiniannosta haittavaikutusten määrä pysyi vähäisenä. Kolmannessa tutkimuksessa yhtä selvää hyötyä teofylliinin lisäämisestä ei kyetty

osoittamaan yleislääkärivastaanotolla käyvien oireilevien astmapotilaiden kohdalla (37).

Kontrolloi

Tehtyjen lääkemuu­to­sten jälkeen on tärkeää muistaa kontrolloida, ko­hentuiko potilaan astman hoitotasapaino (oireet, erityisesti yöoireet, kohtauslääkityksen käyttö, keuhko­funktiot) riittävästi vai pitääkö hoitoa vielä tehostaa. Ei ole myöskään olemassa estettä yhdistää edellä­ku­vattuja lääkityksiä (ota huomioon kuitenkin tsafirlukastin ja teofylliinin mahdollinen interaktio).

Lopuksi

Pienestä tai kohtalaisesta inhalaatio­steroidiannoksesta huolimatta oirei­levien astmapotilaiden hoidon vaihtoehtot on esitetty kuvassa 3. Pitkä­vaikutteisen sympatomimeetin lisää­misen hyödyt on parhaiten osoitettu ja se on tehokkaampi kuin inhalaatio­steroidiannoksen suurentaminen parantamaan potilaan elämän laatua ja keuhkojen toimintakokeiden tuloksia sekä vähentämään oireita ja kohtauslääkkeen tarvetta. Inhalaatio­steroidiannoksen kaksinkertaistamisella odotettavissa oleva hyöty on kliinisesti arvioiden kovin pieni, jos­kin se vaihtelee yksilöllisesti. Mikäli potilaan ongelma on toistuvat pahe­nemisvaiheet, on viitteitä siitä, että erityisesti tällöin inhalaatio­steroi­

diannoksen suurentamisesta olisi hyötyä. Myös leukotrieeniantagonis­tin tai pieniannoksisen teofylliinin li­sä­ämisen inhalaatio­steroidin rinnalle on osoitettu parantavan astman hoitotasapainoa.

Kirjallisuutta

1. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication no 97-4051, 1997.
2. The British Thoracic Society. The British Guidelines on asthma management. 1995 Review and Position statement. Thorax 52(Suppl 1):S1-S20, 1997.
3. Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry ja Suomen Lastenlääkäriyhdistys. Astman diagnostiikka ja hoito. Duodecim 116:2568-2584, 2000.
4. Dahl R, Lundback B, Malo J-L, Mazza JA, Nieminen MM, Saarelainen P, Barnacle H. A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. Chest 103:1352-1358, 1993.
5. Busse WW, Chervinsky P, Conde­mi J, Lumry WR, Petty TL, Rennard S, Townley RG. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used

in the treatment of adult patients with chronic asthma. J Allergy Clin Immunol 101: 457-463, 1998.

6. Chervinsky P, Van As A, Bronsky EA, Dockhorn R, Noonan M, La-Force C, Pleskow W. Fluticasone propionate aerosol for the treatment of adults with mild to moderate asthma. J Allergy Clin Immunol 94:676-683, 1994.

7. Busse WW, Branzinsky S, Jacobson K, Stricker W, Schmitt K, Van­den Burt J, Donnel D, Hannon S, Colice GL. Efficacy response of inhaled beclomethasone dipropionate in asthma is proportional to dose and is improved by formulation with a new propellant. J Allergy Clin Immunol 104:1215-1222, 1999

8. Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. Br Med J 323:253-256, 2001.

9. Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled fluticasone propionate for chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

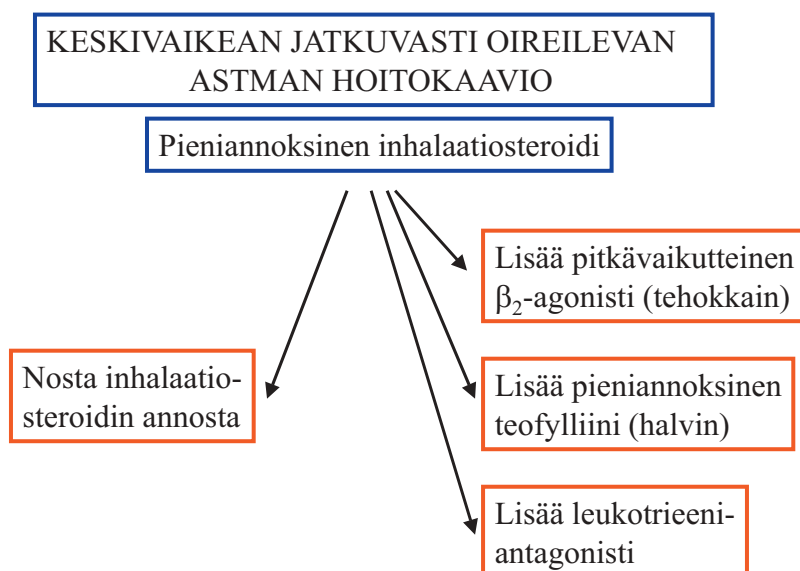
10. Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled beclomethasone at different doses for long-term asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

11. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide at different doses for chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.

12. Swystun VA, Bhagat R, Kalra S, Jennings B, Cockcroft DW. Comparison of 3 different doses of budesonide and placebo on the early asthmatic response to inhaled allergen. J Allergy Clin Immunol 102:363-367, 1998.

13. Nielsen LP, Dahl R. Therapeutic ratio of inhaled corticosteroids in adult asthma. Am J Respir Crit Care Med 162:2053-2057, 2000.

Kuva 3. *Inhalaatio­steroidihoidosta huolimatta oireisen keskivaikean astman hoitovaihtoehtot.*



14. Silkoff PE, McClean P, Spino M, Erlich L, Slutsky AS, Zamel N. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest* 119:1322-1328, 2001.
15. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 157: S1-S53, 1998.
16. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 159:941-955, 1999.
17. Moore RH, Khan A, Dickey BF. Long-acting inhaled beeta-2—agonists in asthma therapy. *Chest* 113:1095-1108, 1998.
18. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *Br Med J* 320:1368-1373, 2000.
19. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J* 14:23-27, 1999.
20. Pauwels RA, Löfdahl C-G, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 337:1405-1411, 1997.
21. McIvor RA, Pizzichini E, Turner MO, Hussack P, Hargreave FE, Sears MR. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 158:924-930, 1998.
22. Gardiner PV, Ward C, Booth H, Allison A, Hendrick DJ, Walters EH. Effect of eight week of treatment with salmeterol on bronchoalveolar lavage inflammatory indices in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 150:1006-1011, 1994.
23. Li X, Ward C, Thien F, Bish R, Bamford T, Bao X, Bailey M, Wilson JW, Walters EH. An antiinflammatory effect of salmeterol, a long-acting beeta-2-agonist, assessed in airway biopsies and bronchoalveolar lavage in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1493-1499, 1999.
24. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 161:996-1001, 2000.
25. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer C-A, O'Byrne PM, Löfdahl C-G, Pauwels RA, Ullman A. Exacerbations of asthma. A descriptive study of 425 severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 160:594-599, 1999.
26. Lahdensuo A, Haahtela T, Herala J, Kava T, Kiviranta K, Kuusisto P, Perämäki E, Poussa T, Saarelainen S, Svahn T. Randomized comparison of guided self-management and traditional treatment of asthma over one year. *Br Med J* 312:748-752, 1996.
27. Kankaanranta H, Moilanen E, Nieminen MM. Leukotrieenit ja astma. *Suom Lääkäril* 54:4097-4104, 1999.
28. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet J-C, Peszek I, Zhang J, Reiss TF. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1862-1868, 1999.
29. Robinson D, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 357:2007-2011, 2001.
30. Virchow JC Jr, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 162:578-585, 2000.
31. Ducharme F. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
32. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, Knobil K. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 106:1088-1095, 2000.
33. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW, Richard KA. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 120:423-430, 2001.
34. Busse W, Nelson H, Wolfe J, Kalberg C, Yancey SW, Rickard K. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 103:1075-1080, 1999.
35. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high dose inhaled budesonide for moderate asthma. *New Engl J Med* 337: 1412-1418, 1997.
36. Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, Magyar P, Vetter N, Steffen H, Leichtl S, Rathgeb F, Keller A, Steinijans VW. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J* 10:2754-2760, 1997.
37. Lim S, Jatakanon A, Gordon D, Macdonald C, Chung KF, Barnes PJ. Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice. *Thorax* 55:837-841, 2000.



Hanna-Maija Koponen-Piironen

YLIPROVIISORI

Tarkastusyksikkö

Lääkelaitos

Sähköinen resepti muotoutuu

Suomessa sähköiseltä reseptiltä on puuttunut selkeät, yhtenäiset ja kaikkia toimijoita sitovat menettelytavat. Tämä tilanne on johtanut erilaisiin paikkakunta- ja toimipaikka-kohtaisiin kokeiluihin. Koska kyseessä on uusi toimintatapa ja laajaa toimijajoukkoa koskeva potilastieto- ja sisältävä asiakirja, josta yhteiskunnan varoin maksetaan korvauksia, on haluttu viranomaisten selkeä kannanotto, millainen sähköisen lääkemääräyksen pitäisi olla. Vastaava tilanne on esimerkiksi Englannissa, missä työ on edennyt tarvittavien lainsäädäntömuutosten jälkeen viranomaisten valvomaan ja koordinoimaan pilottivaiheeseen.

Epäselvän tilanteen selkeyttämiseksi ja kartoitustyön käynnistämiseksi sosiaali- ja terveysministeriö kehotti kesäkuussa 2001 Kela ja Lääkelaitosta selvittämään sähköisen lääkemääräyksen teknistä toteutusta. Selvitystyössä arvioitiin sähköiseen lääkemääräykseen liittyvät säännökset ja määräykset, niiden muutostarpeet sekä laadittiin ehdotukset tarpeellisista toimenpiteistä. Sen lisäksi selvitettiin sähköisen lääkemääräyksen vaihtoehtoisia toimintamalleja, tarvittavaa tietotekniikkaa ja sähköisen reseptin koe-tyttöä.

Raportti selvitystyöstä luovutettiin sosiaali- ja terveysministerille joulukuun alussa. Selvitystyössä mukana olivat seuraavat viranomaiset ja toimijat: Kela, Lääkelaitos, Suomen Apteekkariliitto, Helsingin Yliopiston apteekki, Stakes, Terveystieteiden tutkimuskeskus, Kymenlaakson ja Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri, Suomen Lääkäriliitto, Suomen Kuntaliitto, tietosuojavaltuutetun toimiston, Suomalaisen lääkäriseura Duodecimin ja STM:n sosiaali- ja terveyspalvelu- ja vakuutusosaston edustajat.

Sähköisen reseptin edellytykset

Suunnittelun lähtökohtina ja edellytyksinä olivat seuraavat periaatteet, jotka katsottiin sähköisen reseptijärjestelmän toimintaedellytyksiksi:

Potilaan oikeudet ja palvelutaso turvattava

Koska resepti sisältää henkilöstä arkaluontoisia terveystietoja, on tietojen tallentamiseen reseptitietokantaan ja tietojen edelleen välittämiseen oltava potilaan suostumus. Sähköisen reseptin käyttö ei saa heikentää potilaan oikeuksia eikä nykyistä palvelutasoa. Keskeiseksi osaksi potilaan oikeuksia ja palvelutasoa on katsottu potilaan oikeus valita apteekki vapaasti. Lääkkeen hankkimista ei saa rajata johonkin tai joihinkin apteekkeihin. Tämän oikeuden merkitys korostuu pitkäaikaislääkitystä käyttävillä potilailla, jotka hankkivat lääkkeensä osaostoina mahdollisesti eri apteekeista.

Yhtenäinen ja selkeä valtakunnallinen ratkaisu

Tällä pyritään siihen, että Suomessa olisi käytössä vain yksi sähköisen reseptin peruskonsepti, jota reseptinkirjoitusohjelmat noudattaisivat. Yhtenäinen ratkaisu parantaa ja selkeyttää kokonaisuuden hallintaa ja helpottaa kaikkien toimijoiden osalta reseptin käsittelyä. Ilman yhtenäistä valtakunnallista ratkaisua päädytään tilanteeseen, jossa syntyy erillisiä, epäyhtenäisiä ja paikallisia tietojärjestelmäkohtaisia ratkaisuja.

Turvallinen ja joustava järjestelmä
Lääkkeiden määräämiseen liittyy potilaan kannalta arkaluontoisia tietoja, ja näitä käsittelevän järjestelmän täytyy olla teknisesti aukoton, luotettava ja turvallinen.

Reseptien virheettömyys

Virheettömyyttä parannetaan käyttämällä standardoitua sähköisen reseptien tietosisältöä sekä lääkäreiden ja apteekkien yhteistä, ajantasaista lääketietokantaa sekä poistamalla manuaalisia työvaiheita tietojen siirrosta lääkäriltä apteekkiin. Samalla vähenevät käsialan vaikealukuisuudesta johtuvat virhetulkinnat ja ongelmat.

Säädösten, ohjeiden ja standardien mukainen toteutus

Ratkaisun tulee perustua voimassa oleviin normeihin, joista keskeisimpiä ovat henkilötietolaki, laki potilaan asemasta ja oikeuksista sekä sairausvakuutuslaki. Uusi toimintamalli vaatii muutoksia nykyisiin normeihin, kuten lääkkeiden määräämistä ja toimittamista koskeviin määräyksiin.

Suorakorvaus

Asiakkailla on oltava edelleen mahdollisuus saada sairausvakuutuslain mukainen lääkekorvaus jo apteekissa nykyiseen tapaan. Suorakorvausmahdollisuuden puuttuminen pakottaisi potilaan hakemaan lääkekorvauksensa Kelan toimistosta. Sähköinen resepti ei saa lisätä potilaan lääkekustannuksia eikä vaikuttaa potilaan oikeuteen saada korvausta.

Järjestelmän hallinnointi viranomaistoiminnan luonteista

Reseptitietoihin kohdistuu runsaasti erilaista mielenkiintoa. Tieto siitä, mitä lääkkeitä, millaisilla annostuksilla, millaisille henkilöille ja ketkä lääkkeitä määräävät on taloudellisesti arvokasta tietoa mm. lääketeollisuuden markkinoinnille. Henkilön lääkitys paljastaa tietoja hänen terveydentilastaan. Järjestelmän luotavuus ja uskottavuus edellyttävät, että sähköisen reseptinkäsittelyjärjes-

telmän ja sen yhteydessä syntyvien tietokantojen ylläpitäminen tulee olla viranomaistoiminnan luonteista. Reseptitietoja ei saa käyttää kaupallisesti.

Tekninen toteutus perustuu olemassa oleviin ratkaisuihin

Sähköinen resepti tulee perustumaan nykyisiin ratkaisuihin ja järjestelmiin. Tämä merkitsee sitä, että reseptin sähköinen allekirjoitus on sähköisestä allekirjoituksesta annettavan lain mukainen ja että tietoliikenteen salauksessa ja muussa tekniikassa noudatetaan valtionhallinnon määräyksiä ja suosituksia terveydenhuollon tietojen käsittelystä. Toisaalta tavoitteena on luoda sähköisen reseptin käsittelyyn avoin toimintaratkaisu, jonka ohjelmistotuottajat voivat liittää omiin tuotteisiinsa.

Kaikkien tarpeet pyritään huomioidaan

Sähköisen reseptin käyttöönoton perustuu pääosin reseptiketjun toimijoiden vapaaehtoihin päätöksiin. Päätös uuden järjestelmän käyttöönotosta syntyy varmimmin, jos uudesta työtavasta saadaan toiminnallisia hyötyjä. Sähköisen reseptijärjestelmän käyttöönotolla voidaan edistää järkevää lääkkeiden käyttöä ja lääkeshoidon tavoitteiden toteuttamista sekä terveydellisesti että taloudellisesti.

Ehdotus sähköisestä reseptistä

Työryhmän mukaan sähköisellä reseptillä tarkoitetaan lääkärin, hammaslääkärin tai eläinlääkärin tietojärjestelmästä tuotettua reseptiä, joka siirretään sähköisesti allekirjoitettuna, salattuna ja muuttumattomana tietoverkkoa käyttäen apteekin reseptinkäsittelyjärjestelmään. Sähköinen resepti sisältää vain yhden lääkevalmisteen määräystiedot ja se on vain sähköisessä muodossa. Sitä ei voi muuttaa paperireseptiksi. Sähköisen reseptin uusiminen poikkeaa nykykäytännöstä siten, että kerran tuotettuun sähköiseen reseptiin ei tehdä uusimismerkintöä. Määrättäessä lääkettä uudelleen esim. edellisen sähköisen reseptin pohjalta syntyy uudesta määräyksestä kokonaan uusi resepti reseptitietokantaan.

Projektiryhmän ehdottaman mallin keskeisiä kohtia ovat:

- **Potilaan antama, toistaiseksi voimassaoleva, reseptin koko käsitteilyketjun kattava suostumus.**
- **Reseptin kirjoitus ja standardoitu sisältö**
Lääkäri kirjoittaa reseptin käyttäen potilastietojärjestelmän reseptinkirjoitusosiota tai erillistä reseptinkirjoitusohjelmaa. Ohjelman käytössä on valtakunnallinen lääketietokanta. Lääkäri allekirjoittaa sähköisen reseptin käyttäen sähköistä allekirjoitusta. Reseptinkirjoitusohjelma tuottaa sähköiselle reseptille määritellyn tietosisällön mukaisia reseptitietueita, jotka lähetetään salattuina ja varmennettuina reseptitietokantaan. Reseptin lähettäjän oikeus kirjoittaa kyseisen lääkemääräys tarkistetaan reseptitietokannan käyttöoikeusrekisteristä. Reseptejä vastaanottavan ja käsittelevän tietojärjestelmän on varmistettava määrääjän henkilöllisyys ja oikeus reseptin kirjoittamiseen.
- **Potilasohje**
Reseptinkirjoitusohjelma tuottaa paperisen potilasohjeen, josta ilmenee sähköisen lääkemääräyksen keskeinen sisältö. Ohje annetaan potilaalle vastaanotokäynnillä aina, kun hän sen haluaa.
- **Reseptitietokanta**
Sähköiset reseptit talletetaan keskitettyyn valtakunnalliseen reseptitietokantaan, johon kaikilla Suomessa lääkkeen määräämiseen oikeutetuilla lääkäreillä, hammaslääkäreillä ja eläinlääkäreillä on oikeus lähettää reseptejä. Apteekeissa farmaseutit ja proviisorit noutavat reseptit tietokannasta. Lisäksi Kansaneläkelaitoksella on oikeus varmistaa reseptitietokannasta korvaukseen oikeuttavien lääkemääräysten tiedot.

Reseptijärjestelmä edellyttää suurta toimintavarmuutta, koska toimijajoukko on laaja ja reseptitietokantaa ja -järjestelmää käytetään jatkuvasti. Työryhmä pitää Kela sopivana reseptitietokannan ylläpitäjänä, koska sillä on tekniset valmiudet ja kokemusta valtakunnallisesta reseptitietojen käsittelystä lääkekorvausjärjestelmässä. Keskitetty reseptitietokanta mahdollistaa asiakkaan oikeuden valita apteekki myös hankittaessa lääkkeitä osatoimituksina. Väärinkäytön kannalta keskitetty reseptitietokanta

on ainoa tapa, jolla reseptien monistaminen voidaan teknisesti estää. Jos järjestelmään luodaan lääkärille ja/tai apteekille mahdollisuus nähdä potilaan aikaisemmat reseptit, potilasturvallisuus parantuu ja toiminnalla edistetään rationaalista lääkeshoidon käyttöä (interaktiot, päällekkäinen lääkitys).

- **Reseptin toimittaminen**
Farmaseutti kirjautuu järjestelmään käyttäen sähköistä tunnistettaan. Käyttöoikeus varmennetaan käyttäjärekisteristä. Apteekkiohjelmaan haetaan toimitettavan reseptin tiedot reseptitietokannasta. Farmaseutti tallentaa reseptin toimitustiedot reseptitietokantaan ja allekirjoittaa ne sähköisesti. Toimituksesta annetaan pyydettyä kirjallinen tieto asiakkaalle.
- **Oikeus tarkastaa omat tietonsa**
Potilas voi käydä tarkistamassa reseptitietokantaan tallennetut tietonsa rekisterinpitäjän luona. Jatkossa omien tietojen tarkistaminen on mahdollista sähköisellä henkilökortilla.
- **Lääkekorvausjärjestelmä**
Apteekki toimittaa Kelaan korvaustiedot alkuvaiheessa nykymenettelyin. Reseptin alkuperäisyys varmistetaan reseptitietokannasta.
- **Läaketietokanta**
Sähköisen reseptin käytön edellytyksenä on lääkevalmisteiden viranomaistietoihin perustuvien ja ajantasaisten perustietojen käyttö kaikissa sähköisen reseptin käsittelyvaiheissa.

Pilotointi

Projektiryhmän yksimielisenä näemyksenä on ollut, ettei tehty selvitystyö sellaisenaan riitä takaamaan toimivaa ja käyttökelpoista valtakunnallista toimintamallia. Tämä toimintamalli on kokeiltava suunnitellusti käytännössä ja tulokset arvioitava, ennen kuin voidaan varmistua sen toimivuudesta luotettavana ja turvallisena reseptinkäsittelyjärjestelmänä. Käytännön kokeiluihin odotetaan päästävän ensi syyskuunä.

Työryhmän mietintö on kokonaisuudessaan luettavissa Lääkelaitoksen kotisivuilla www.nam.fi

Travoprosti

Travatan 40 mikrog/ml silmätipat, Alcon Laboratories (UK) Ltd.,
Britannia

Travoprosti on prostaglandiini F2 α -analogi. Käyttöaihe on kohonneen silmänsisäisen paineen alentaminen potilailla, joilla on okulaarinen hypertensio tai avokulmaglaukooma, ja jotka eivät siedä tai joille ei riitä muu silmänsisäistä painetta alentava lääkitys. Travoprostia voi käyttää joko yksinään tai muun hoidon lisänä. Suositeltu annos aikuisille, vanhukset mukaanlukien, on yksi tippa silmään kerran vuorokaudessa. Paras vaikutus saavutetaan, kun annos otetaan illalla. Muiden lääkkeiden antamiseen tulee pitää vähintään 5 minuutin tauko. Yliherkkyys travoprostille tai apuaineille (mm. bentsalkoniumkloridi) on vasta-aihe.

Farmakologia

Muiden prostaglandiini-analogien tavoin travoprosti alentaa silmänpainetta lisäämällä kammionesteen poistumista. Tarkka vaikutusmekanismi on kuitenkin selvittämättä. Travoprosti on aihiolääke, joka hydrolysoituu aktiiviseksi vapaaksi hapoksi imeytyttyään sarveiskalvon läpi. Kammionesteessä todetaan huippupitoisuus 1–2 tunnin kuluttua annoksesta ja puoliintumisaika on n. 1,5 tuntia. Systeminen altistus on

vähäinen. Travoprosti eliminoituu metaboloitumalla. Annosta ei tarvitse muuttaa maksan eikä munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Teho

Silmänpainetta alentava vaikutus alkaa n. 2 tunnin kuluttua kerta-annoksesta ja on voimakkain n. 12 tunnin kuluttua. Silmänpainetta alentava vaikutus säilyy vähintään 24 tunnin ajan. Kliinisissä tutkimuksissa suositellulla annoksella travoprostin silmänpainetta alentava vaikutus oli merkitsevästi voimakkaampi kuin timololin (0,5 %:set silmätipat kaksi kertaa vuorokaudessa).

Kliinisissä tutkimuksissa selvitettiin travoprostin tehoa yhdistettynä timololia (0,5 %) tai brimonidiinia (0,2 %) sisältävien silmätippojen kanssa. Molempien silmätippojen kanssa todettiin additiivinen silmänpainetta alentava vaikutus. Yhteiskäytöstä muiden silmänpainetta alentavien lääkkeiden kanssa ei ole toistaiseksi tietoa.

Turvallisuus

Vakavia silmähaittoja tai systeemisiä haittavaikutuksia ei todettu kliinis-

sä tutkimuksissa yli 850 potilaan aineistossa. Yleisin hoitoon liittyvä haittavaikutus (37 %) on silmien punoitus, joka on useimmiten lievää. Yleisiä (1–10 %) haittavaikutuksia ovat mm. silmän kutina, kirvely, kipu, roskan tunne ja värikalvon värimuutokset sekä päänsärky. Melko harvinaisia (alle 1 %) haittoja ovat mm. kyynelvuoto, näön hämärtyminen, sidekalvotulehdus, silmäripsien piteneminen, periorbitaalisen ihon värjäytyminen, hypotensio ja bradykardia. Silmäripsien muutosten mekanismeja ja mahdolliset pitkäaikaisvaikutuksia ei toistaiseksi tunneta. Värikalvon ja silmäripsien muutoksista on kerrottava potilaalle ennen hoidon aloittamista, koska muutokset voivat olla selvästi havaittavia. Ei myöskään tiedetä, korjautuvatko muutokset hoidon päätyttyä. Valmiste sisältää bentsalkoniumkloridia, joka voi aiheuttaa ärsytystä, keratopatiaa ja värjätä pehmeitä piilolaseja.

Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta. Käyttöä raskauden ja imetyksen aikana ei suositella. Fertiili-ikäisten naisten on huolehdittava riittävästä raskauden ehkäisystä.

Travoprosti on silmänpainetta alentava, kerran vuorokaudessa silmätippoina annosteltava prostaglandiini johdos. Teho yksinään on parempi kuin 0,5 % timololilla kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltuna. Tavallisin haittavaikutus on silmän punoitus, mutta myös muut ärsytykseen viittaavat oireet ovat yleisiä. Hoito voi vähitellen muuttaa silmän väriä ja silmäripsien pituutta. Näistä on kerrottava potilaalle ennen hoidon aloittamista.

Kasprofungiiniasetaatti

Casprofungin MSD 50 mg ja 70 mg infuusiokuiva-aine konsentraattiliuosta varten, Merck Sharp & Dohme Ltd, Britannia

Kasprofungiiniasetaatti on puolisynteettinen lipopeptidi (ekinokandiini). Käyttöaihe on aikuisten invasiivisen aspergilloosin hoito silloin, kun amfoterisiini-B:llä, amfoterisiini-B:n lipidimuodoilla ja/tai itrakonatsolilla ei saada hoitovastetta tai kun potilas ei siedä näitä lääkkeitä. *Hoidon aloittajan tulee olla lääkäri, joka on perehtynyt invasiivisten sieni-infektioiden hoitoon.* Kasprofungiiniasetaatti annetaan laskimoon hitaana infuusiona, sitä ei saa laimentaa glukosia sisältävillä liuoksilla eikä infusoida muiden lääkkeiden kanssa. Hoito aloitetaan 70 mg:n kyllästysannoksella ja potilaan painosta riippuen ylläpitoannos on 50 mg tai 70 mg kerran vuorokaudessa.

Farmakologia

Kasprofungiini estää monien hiivasienten ja rihmasienten soluseinämän beeta-1,3-D-glukaanin synteesiä. Vaikutus on fungisidinen. Kasprofungiini tehoaa *in vitro* *Aspergillus*- sekä *Candida*-lajeihin, mukaan lukien flukonatsolille, amfoterisiini-B:lle ja 5-flusytosiinille resistentit kannat.

Kasprofungiini jakaantuu verraten hitaasti kudoksiin. Noin 75 % annoksesta erittyy neljän viikon kuluessa virtsaan ja ulosteisiin. Munuaisten vajaatoiminta ja lievä maksan vajaatoiminta eivät vaikuta annokseen. Sen sijaan voimakkaiden entsyymi-induktorien (esim. rifampisiini, efavirentsi, nevirapiini, deksametasoni, karbamatsepiini, fenytoiini) käytön yhteydessä ylläpitoannosta voidaan joutua lisäämään 70 mg:an. Takrolimuusin pitoisuus pienenee, ja seuranta on välttämätöntä.

Teho

Huolimatta *Candida*-lajien *in vitro* -herkkyydestä kasprofungiinin käyttöaiheeksi ei toistaiseksi ole hyväksytty niiden aiheuttamia infektioita johtuen riittämättömistä kliinistä tiedoista. Tiedot invasiivisen aspergilloosin hoidosta perustuvat yhteen ei-vertailevaan tutkimukseen, johon otettiin 69 aikuispotilasta. Näistä valtaosalla (84 %) hoitovastetta ei ollut saavutettu muilla sieniläkkeillä ja pieni osa (16 %) ei sietänyt tavanomaisia sienilääkkeitä. Diagnoosissa ja hoitovasteen määrittelyssä käytettiin *Mycoses Study Groupin*

kriteereitä. Vähintään 7 vuorokauden ajan hoitoa saaneista potilaista hoitoon reagoi suotuisasti 50 %. Suotuisa vaste todettiin 36 %:lla potilaista, joilla aiempi hoito ei tuottanut tulosta. Suotuisa vaste todettiin 47 %:ssa keuhkoaspergilloositapauksista ja 28 %:ssa ekstrapulmonaalisista tapauksista (mukaan lukien keskushermostoaffisio).

Turvallisuus

Tiedot kasprofungiinin turvallisuudesta perustuvat 312 hoidettuun potilaaseen, joista 69:llä oli invasiivinen aspergilloosi ja vaikea perussairaus. Yleisiä (1–10 %) haittavaikutuksia olivat mm. kuume, päänsärky, ruoansulatuskanavaoireet (vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli), kohonnut ASAT, ALAT tai AFOS, anemia, tromboflebiitti, ihotuma ja kutina. Mahdollisesti histamiinin vapautumiseen liittyen on esiintynyt yksittäistapauksissa ihotumaa, kasvojen turvotusta ja kutinaa. Yksi anafylaksiatapaus on ilmoitettu.

Kasprofungiiniasetaatti on uusi puolisynteettinen, laskimonsisäisesti annostettava sienilääke, jonka käyttöaihe on aikuispotilaan invasiivinen aspergilloosi tapauksissa, joissa muu hoito (amfoterisiini-B ja/tai itrakonatsoli) ei ole tuottanut tulosta tai potilas ei siedä näitä lääkkeitä. Suotuisa hoitovaste on todettu merkittävässä osassa näistä henkeä uhkaavista infektioista. Maksaentsyymejä on syytä seurata tarkoin, jos potilas saa samanaikaisesti siklosporiinia.

Telitromysiini

Ketek ja Levviax 400 mg kalvopäällysteinen tabletti Aventis Pharma S.A., Ranska

Telitromysiini on uusi ketolideihin kuuluva erytromysiini-A:n puolisynteettinen johdos. Se on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon: 1) yli 18-vuotiailla: lievä tai kohtalaisen vaikea avohoitopneumonia, kroonisen bronkiitin äkillinen pahenemisvaihe, akuutti sinuiitti ja A-ryhmän beetahemolyyttisen streptokokin aiheuttama tonsilliitti/faryngiitti, vaihtoehtona kun beetalaktaamiantibiootit eivät sovi; 2) 12–18-vuotiailla: A-ryhmän beetahemolyyttisen streptokokin aiheuttama tonsilliitti/faryngiitti, vaihtoehtona kun beetalaktaamiantibiootit eivät sovi. Määrättäessä telitromysiiniä tulee ottaa huomioon viralliset ohjeet antibioottien tarkoituksenmukaisesta käytöstä. Suositeltu annos on 800 mg kerran vuorokaudessa ja hoitoaika pneumoniassa on 7–10 vrk, muissa käyttöaiheissa 5 vrk. Vasta-aiheita ovat mm. yliherkkyys makrolideille, samanaikainen sisapridin, ergotalkaloidien, pimotsidin, astemitsolin, terfenadiinin, atorvastatiinin, simvastatiinin tai lovastatiinin käyttö. Käyttö on myös vasta-aiheista, jos potilaalla on pidentynyt QT-aika.

Farmakologia

Telitromysiini estää proteiinisynteesiä ribosomitasolla. Herkkiä ovat pääsääntöisesti mm. *Streptococcus pneumoniae* (G-penisilliinille herkkä tai resistentti ja erytromysiini-A:lle herkkä tai resistentti), *Streptococcus pyogenes* (resistenttejä kantoja 1–22

% alueesta riippuen Euroopassa), *Staphylococcus aureus* (erytromysiini-A:lle herkkä tai resistentti, ei kuitenkaan erytromysiini-A:lle rakenteen perusteella resistentit, mukaan lukien metisilliiniresistentit kannat), *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (herkkyys vaihtelee, kuten muillakin makrolideilla).

Telitromysiinin hyötyosuus on n. 57 %, eikä ruoka vaikuta imeytymiseen. Vakaa tila saavutetaan 3–4 vrk:n kuluessa ja loppuvaiheen puoliintumisaika on n. 10 h. Pitoisuus kudoksissa on suurempi kuin plasmassa. Lääke metaboloituu maksassa ja erittyy pääasiassa ulosteeseen, vain 1/3 annoksesta poistuu muuttumattomana.

Telitromysiini estää CYP3A4:n ja CYP2D6:n aktiivisuutta, joten lääkeaineinteraktioiden vaara on ilmeinen ja otettava aina huomioon (vasta-aiheissa mainittujen lisäksi mm. midatsolaami, triatsolaami, siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, digoksiini, teofylliini, varfariini, karbamatsepiini, fenytoiini, rifampisiini, ritonaviiri ja mäkikuisma).

Teho

Telitromysiinin teho suositeltuna vuorokausiannoksena ja hoidon keskeisena on osoitettu hyväksytyissä käyttöaiheissa verrattuna muuhun, tunnustettuun mikrobilääkehoitoon. Hoitoa määrättäessä on otettava huomioon, että herkkyys telitromy-

siinille vaihtelee alueilla, joilla erytromysiiniresistenssi on tavallista. Kokemuksia penisilliinille ja/tai erytromysiinille resistentin pneumokokin aiheuttamien infektioiden hoidosta on rajoitetusti, mutta kliininen teho ja eradikaatiotulokset ovat kuitenkin olleet toistaiseksi hyvät. Teho avohoitopneumoniassa, johon liittyy riskitekijöitä (kuten yli 65-vuotiaat, bakteremia) on osoitettu vain pienellä potilasmäärällä.

Turvallisuus

Yleiset (1–10 %) haittavaikutukset ovat mm. pahoinvointi, oksentelu, vatsakivut, maksaentsyymien kohoneminen, huimaus ja päänsärky. Melko harvinaisia (0,1–1 %) haittavaikutuksia ovat mm. unettomuus, ihottuma, urtikaria ja eosinofilia. Harvinaisina (0,01–0,1 %) haittoina on kuvattu mm. kolestaattista keltaisuutta, parestesiaa, arytmioita ja hypotensiota. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta. Kääntyvien kärkeä takykardiaa tai muita vakavia kammioarytmioita ei toistaiseksi ole raportoitu. Telitromysiinin vaikutus QT-aikaan on vähäinen, mutta telitromysiiniä on käytettävä varoen potilailla, joilla on QT-ajan pitenemiselle altistavia tekijöitä. Nämä on kuvattu tarkemmin valmisteyhteenvedossa.

Telitromysiiniä ei pidä käyttää raskauden eikä imetyksen aikana ellei sen käyttö ole ehdottoman tarpeellista.

Telitromysiini on kerran vuorokaudessa annostettava makrolideihin (ketolideihin) kuuluva mikrobilääke. Teho on osoitettu aikuisten tavanomaisissa ylempien hengitysteiden infektioiden ja avohoitopneumoniassa (lukuunottamatta vaikeita tapauksia) sekä yli 12-vuotiaiden lasten streptokokkitonsilliitissa. Merkittävien lääkeaineinteraktioiden vaara on otettava huomioon. Haittavaikutukset ovat makrolideille tyypillisiä.

Lisätietoja valmistuksesta (European Public Assessment Report, EPAR ja valmisteyhteenvedo) on löydettävissä EMEA:n kotisivuilta internet-osoitteesta www.emea.eu.int/

Ferukarbotraani

Resovist 0,05 mmol Fe/ml injektioneste, Schering AG, Saksa

Resovist on ferukarbotraania sisältävä magneettikuvausvarjoaine. Sen käyttöaihe on maksaleesioiden magneettikuvaus, kun ilman varjoainetta tehtyjen tutkimusten löydökset ovat epävarmoja.

Resovist on pakattu kertakäyttö-ruiskuihin. 1 ml injektionestettä sisältää 540 mg ferukarbotraania, joka vastaa 0,5 mmol (28 mg) rautaa. Suositellut annokset aikuisille ovat: alle 60 kg painavalle henkilölle 0,9 ml (vastaa 0,45 millimoolia rautaa), yli 60 kg henkilölle 1,4 ml (vastaa 0,7 millimoolia rautaa).

Käytön vasta-aiheita ovat yliherkkyys ferukarbotraanille, valmiste-
apuaaineille tai dekstraanille.

Resovistin T₁-relaksoivaa vaikutusta voidaan käyttää hyväksi verisuonten dynaamisessa kuvantamisessa. Dynaaminen kuvaus on parasta tehdä välittömästi Resovist-bolusinjektion jälkeen esim. T₂- tai T₁-painotteisia kenttäkuvasekvenssejä käyttäen. Akkumulaation kuvaus voidaan tehdä 10–8 tunnin tai pidemmänkin ajan kuluttua injisoimisesta T₂- tai T₁-painotteisella magneettikuvauksella. Diagnostista tietoa maksan verisuonituksesta voi saada esim. angiografisella *time-of-flight*-menetelmällä 20 min kuluttua varjoaineen injisoinista.

Farmakodynamiikka

Resovist on karboksidekstraanilla päällystettyjen rautaoksidinanopartikkelien stabiili liuos. Päällystetyt rautaoksidipartikkelit vastaavat

kooltaan suuria biologisia proteiineja. Rautaoksidin superparamagneettisten ominaisuuksien ansiosta varjoaine lyhentää lähinnä T₂-palautumisaikaa ja häiritsee paikallista magneettikenttää. Molemmat edellä mainitut asiat aiheuttavat selvää signaalikatoa rautaoksidin läheisyydessä, erityisesti T₂- ja T₂*-painotteisissa kuvissa. T₂*-vaikutus on erityisen selvä sen jälkeen, kun retikuloendoteliaalijärjestelmän (RES) solut ovat fagosytoineet varjoaineen akkumulaatiovaiheessa.

Farmakokinetiikka

Elimistöön joutuessaan valmiste hajoaa raudaksi, vedeksi ja hiilidioksidiksi, erittäin pieni osa erittyy sellaisenaan. Kerta-annos Resovistia laskimoon jakautuu verenkiertoon ja häviää verestä/plasmasta nopeasti ja selektiivisesti kahdessa vaiheessa RES-järjestelmään, lähinnä maksaan ja pernaan. Ferukarbotraanin rautaoksididiydin hajoaa RES-soluissa. Valmisteen rauta päättyy elimistön normaaliin biologiseen rautavarastoon. Diagnostisella maksimiannoksella, joka on 1,4 ml (39 mg rautaa) potilasta kohti, elimistön kokonaisrautamäärä lisääntyy alle 2 %. Karboksidekstraani eliminoituu maksan kautta.

Kliininen kokemus

Kliiniseen tutkimusohjelmaan osallistui kaikkiaan yli 900 lähinnä maksametastaasi tai -syöpäpotilasta.

Haittavaikutuksia ilmaantui 7,6 %:lla valmistetta saaneista potilaista. Yleisimpiä olivat kipu, vasodilataatio ja parestesiat. Potilailla, joilla oli astma tai aiempia allergisia reaktioita, Resovist aiheutti lieviä haittavaikutuksia (vasodilataatio, päänsärky) kaksi kertaa useammin kuin muussa potilasaineistossa. Tämä saattaa johtua dekstraanin aiheuttamasta yliherkkyysreaktiosta, sillä myös prekliinisesti Resovistin on todettu aiheuttavan anafylaktisia reaktioita dekstraanille herkistetyille koirille.

Laskimon ulkopuolisesti injektoiduna valmisteen sisältämä rauta aiheuttaa ihon pitkäaikaisen värjäytymisen. Siksi injektio-paikka tulee varmistaa esimerkiksi 0,9 % keitto-suolaliuoksella.

Kun hyyttymistekijä XI:n toiminta on laskenut 15%:iin, saattaa partiaalinen tromboplastiiniaika ohimenevästi hieman pidentyä, mutta protrombiiniaika säilyy muuttumattomana.

Jos tutkittavalla potilaalla on raudan kertymissairaudesta johtuva (esim. hemosideroosi) suuri maksan rautapitoisuus, ei Resovistista ole hyötyä diagnoosissa.

Resovist uusi ferokarbotraania sisältävä maksaleesioiden magneettikuvaukseen tarkoitettu ns. toisen käyttöaiheen magneettivarjokuvausaine. Resovistin T₁-relaksoivaa vaikutusta voidaan käyttää hyväksi myös verisuonten dynaamisessa kuvantamisessa. Dynaaminen kuvaus on parasta tehdä välittömästi Resovist-bolusinjektion jälkeen esim. T₂- tai T₁-painotteisia kenttäkuvasekvenssejä käyttäen. Diagnostista tietoa maksan verisuonituksesta voi saada esim. angiografisella *time-of-flight*-menetelmällä 20 min kuluttua varjoaineen injektioinnista. Resovistin käytön vasta-aiheita ovat yliherkkyys ferukarbotraanille valmisteen sisältämille apuaaineille tai dekstraanille.

Infliksimabi (Remicade) lisää infektiotilaa

Infliksimabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka estää tuumorinekroositekijä-alfan (TNF- α) biologisen aktiivisuuden. TNF- α :n esto vähentää sekä haitallisia tulehdusreaktioita että elimistön puolustusjärjestelmän kannalta tarpeellisia reaktioita. Tämän seurauksena lisääntyy alttiut infektiolle, mukaan lukien opportunisti-infektiot, kuten tuberkuloosi, *Pneumocystis carinii*-keuhkokuume, histoplasmoosi, koksidiodomykoosi, aspergilloosi, listerioosi ja esofageaalinen kandidioosi. Vaikka infektiota esiintyy harvoin, ne voivat olla vakavia, jopa kuolemaan johtavia. Toistaiseksi ei tiedetä, huonontaako TNF- α :n esto myös vastustuskykyä kasvaimille.

Remicadea saa antaa vain nivelreuman tai tulehduksellisten suolistosairauksien diagnosoimiseen ja hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Käyttö Crohnin taudin hoidossa

Käyttöaihetta on tarkennettu seuraavasti:

- ♦ *Vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoito potilailla, joilla ei ole saatu riittävää hoitovastetta huolimatta täysimääräisestä kortikosteroidi- ja immunsuppressioidosta tai jotka eivät siedä näitä hoitoja tai joilla joku lääketieteellinen vasta-aihe estää niiden käytön.*
- ♦ *Fistuloivan Crohnin taudin hoito potilailla, joilla ei ole saatu riittävää hoitovastetta huolimatta täysimääräisestä tavanomaisesta hoidosta (mukaan lukien antibiootit, dreneeraus ja immunsuppressiivinen hoito).*

Käyttö nivelreuman hoidossa

Remicaden käyttöaihe on edelleen aktiivisen nivelreuman oireiden ja löydösten vähentäminen potilailla, joilla muilla reumalääkkeillä, mukaan lukien metotreksaatti, ei ole

saatu riittävää vastetta. Teho on osoitettu ainoastaan yhteiskäytössä metotreksaatin kanssa. Tässä potilasryhmässä Remicade vähentää röntgenologisesti todettavien nivelmuutosten etenemistä.

Tuberkuloosi ja muut infektiot

Remicade sai ensimmäisen myyntiluvan vuonna 1998, minkä jälkeen noin 200 000 potilasta on käyttänyt sitä. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa infektio on yleisin ilmoitettu vakava haittavaikutus. Vuoden 2001 puoliväliin mennessä oli ilmoitettu 202 kuolemantapausta, näistä lähes puoleen liittyi infektio.

Vuoden 2001 puoliväliin mennessä Remicadea käyttäneillä potilailla on todettu noin 130 tapausta aktiivista keuhkotuberkuloosia ja muualle kuin keuhkoihin paikantuvaa tuberkuloosia. Osa tapauksista on johtanut potilaan menehtymiseen.

Lääke on vasta-aiheinen potilaille, joilla on tuberkuloosi tai muu vakava infektio kuten sepsis, absessi ja opportunisti-infektio.

Potilaita on tarkkailtava huolellisesti tuberkuloosin ja muiden infektioiden varalta ennen Remicade-hoitoa, hoidon aikana ja kuusi kuukautta hoidon jälkeen. Potilaiden valinnassa ja seurannassa suositellaan noudattamaan paikallisia tutkimus- ja hoitosuosituksia ja tarvittaessa konsultoimaan infektioerikoislääkäriä. Hoito on lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu vaikea infektio tai sepsis.

Ennen Remicade-hoidon aloittamista kaikilta potilailta on arvioitava sekä aktiivisen että inaktiivisen (latentin) tuberkuloosin mahdollisuus. Arviointiin kuuluu yksityiskohtainen selvitys potilaan aikaisemmista sairauksista, mahdollisesta tuberkuloositaustasta ja aiemmista tuberkuloosikontakteista sekä aiemmasta ja/tai nykyisestä immunsuppressiolääkityksestä. Kaikille po-

tilaille on tehtävä asianmukaiset seulontakokeet, mukaan luettuna keuhkoröntgen ja tarvittaessa tuberkuliinitesti paikallisten suositusten mukaisesti. Näiden testien suorittaminen kirjataan potilaalle annettavaan potilaskorttiin, jonka myyntiluvan haltija toimittaa. Jos potilaalla todetaan inaktiivinen tuberkuloosi, hänelle on aloitettava profylaktinen tuberkuloosilääkitys ennen Remicade-hoidon aloittamista paikallisten hoitosuosituksen mukaisesti.

Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä terveydenhoitohenkilökuntaan, jos heillä ilmenee Remicade-hoidon aikana tai sen jälkeen mahdollisia tuberkuloosin tai muun vakavan infektion merkkejä tai oireita (kuten itsepintaista yskää, laihtumista, jatkuvaa kuumeilua, yleiskunnon heikkenemistä).

Muita mahdollisia haittoja ovat sydämen vajaatoiminnan paheneminen, yliherkkyysoireet, anafylaktinen sokki, muutokset verenkuvassa, neurologiset oireet ja maligniteetit.

Infliksimabihoidon riskien vähentäminen

Potilaiden huolellinen valinta ja seuranta ovat erittäin tärkeitä. Valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen turvallisuustiedot tulee ottaa huomioon. Muistettakoon, että Remicaden tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu muissa käyttöaiheissa kuin Crohnin taudissa ja nivelreumassa. Käyttö muissa kuin näissä kahdessa indikaatiossa tulee tapahtua vain kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista tulee raportoida Lääkelaitokselle tai Schering-Plough Oy:lle.

Myyntiluvan haltijan edustaja on lähettänyt asiaa koskevan tiedotteen ja potilaskortin sisätautieläimille.

Lääkelaitos on tiedottanut aiemmin infliksimabin käyttöön liittyvästä infektiotilasta ja sydämen vajaatoiminnan pahenemisen riskistä (www.nam.fi ja TABU 6.2001).

Unilääkkeiden käyttö lisääntyy

Unihäiriöt ovat yleinen oire ja niiden hoitaminen unilääkkeillä on entistä yleisempää. Vuonna 2000 unilääkkeiden avo- ja laitoshoidon yhteenlaskettu kulutus oli 49 määriteltyä päiväannosta (DDD) tuhatta asukasta kohden, kun vastaava luku vuonna 1999 oli 47 (1). Samana vuonna unilääkkeitä myytiin Suomessa tukkuhinnoilla laskettuna vajaalla 68 miljoonalla markalla, missä oli kasvua edelliseen vuoteen verrattuna 7 %.

Unilääkkeet edistävät nukahtamista tai pidentävät unen kestoja. Ensimmäisissä lääkkeinä unettomuuden hoidossa pidetään bentsodiatsepiineja ja niiden tavoin vaikuttavia lääkkeitä. Käytännössä ne voidaan vaikutusajan perusteella jakaa lyhytvaikutteisiin, keskipitkävaikutteisiin ja pitkävaikutteisiin lääkkeisiin (taulukko).

Bentsodiatsepiinit ovat suosittelutina annoksina yleensä hyvin siedettyjä ja turvallisia lääkeaineita. Niiden pitkäaikaiskäyttö aiheuttaa helposti riippuvuutta, minkä vuoksi unettomuuden hoidossa pyritään muutaman viikon pituiseen tilapäiskäyttöön. Jatkuvassa säännöllisessä käytössä niiden vaikutukselle kehittyy toleranssia, jolloin teho heikkenee. Unilääkkeet myös tehostavat alkoholin ja muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden myrkyllisyyttä.

Bentsodiatsepiinien ja niiden kaltaisten lääkkeiden jaottelua.

Lyhytvaikutteisia	Keskipitkävaikutteisia	Pitkävaikutteisia
Midatsolaami	Tsopikloni	Diatsepaami
Triatsolaami	Tematsepaami	Klooridiatsepoksidi
Tsaleploni	Loratsepaami	Nitratsepaami
Tsolvipideemi	Oksatsepaami	

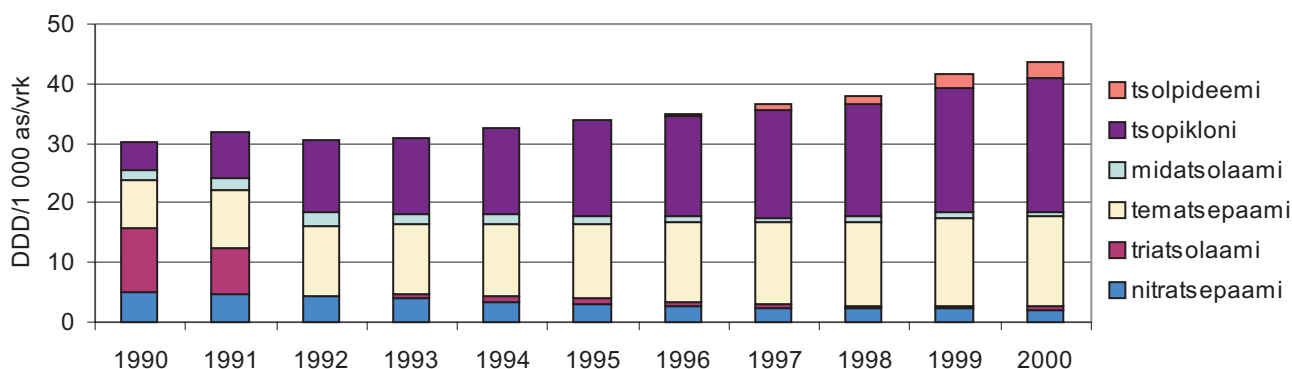
Bentsodiatsepiinien kaltaiset unilääkkeet tsopikloni, tsolvipideemi ja tsaleploni muistuttavat vaikutusmekanismeiltaan läheisesti bentsodiatsepiineja. Ne soveltuvat etupäässä nukahtamishäiriöihin ja aiheuttavat harvoin aamulla tokkuraisuutta. Sedatiivinen vaikutus, toleranssin ja riippuvuuden kehittyminen sekä toksisuus ovat bentsodiatsepiinien luokkaa, joten myös niiden käytössä pyritään tilapäiskäyttöön.

Unilääkkeiden kulutus on kasvanut 1990-luvulla, varsinkin vuosikymmenen loppupuolella (kuva 1). Kulutuslukujen mukaan unettomuuden

lääkityksessä on siirrytty käyttämään lyhytvaikutteisempia lääkkeitä; erityisesti tsolvipideemin ja tsopiklonin kulutukset ovat lisääntyneet. Tematsepaamin kulutus on lisääntynyt ja nitratsepaamin sen sijaan vähentynyt. Triatsolaamin kulutus väheni, kun se poistettiin markkinoilta 1.10.91–13.1.93 väliseksi ajaksi, ja avohoidossa kerralla toimitettava määrä rajoitettiin 20 tablettiin vuonna 1993. Midatsolaamin kulutus on myös laskusuunnassa.

Kun avohoidossa käytettyjä unilääkemääriä tarkastellaan pakkaus-

Kuva 1. Yleisimpien unilääkkeiden kulutus avohoidossa.



koottain, suurin osa lääkkeitä on myyty sadan tabletin pakkauksina (kuva 2). Kolmenkymmenen tabletin pakkausten kulutus on pysynyt tasaisena, ja pieniä pakkauskokoja käytetään vähiten. Monella lääkeaineella ainoastaan 100 tabletin pakkaus on peruskorvattava, mikä voi lisätä suuremman pakkauskoon määräämistä. Sadan tabletin pakkauskoko on myös korvausstatuksesta riippumatta yhtä tablettia kohden laskettuna käyttäjälle edullisin, sillä tablettien kappalehinnat pienissä pakkauksissa ovat nousseet tuntuvasti korkeammaksi kuin suuremmissa (2).

Suurimman markkinoilla olevan pakkauskoon suosiminen näkyy myös kahden eniten myydyin lääkeaineen, tematsepaamin ja tsopiklonin kulutuksissa (kuvat 3 ja 4).

Kummankin lääkkeen sadan tabletin pakkauskoon kulutus on lisääntynyt. Pienimpien pakkausten kulutus on hyvin vähäistä. Tematsepaamilla ainoastaan 100 tabletin pakkaus on peruskorvattava, ja tsopiklonilla 100 tabletin pakkaus on ainoa pakkauskoko, joka on kaikilla valmistajilla peruskorvattava.

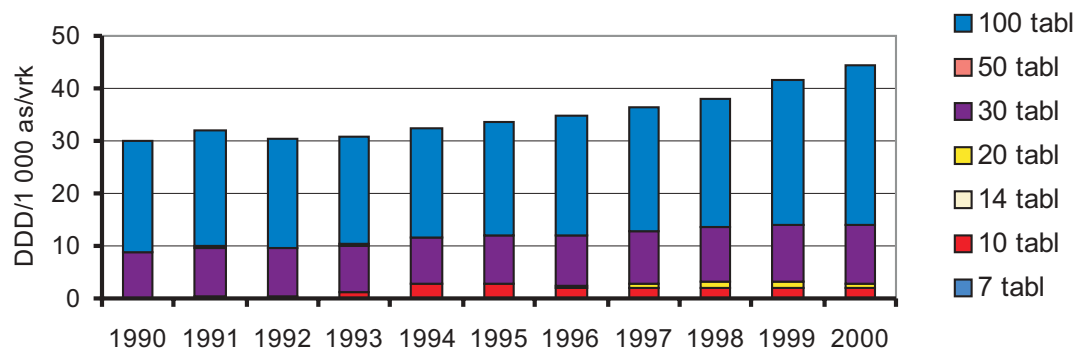
Unilääketyöryhmän suosituksen mukaan unettomuuden hoito unilääkkeillä ei tulisi ylittää kahden neljän viikon jaksoa (3). Pitempiaikainen käyttö viittaa unettomuuden liittymiseen ahdistuneisuuteen tai muuhun psykiatriseen häiriöön, jolloin lääkeshoidon tarve tulisi arvioida uudelleen. Suurten pakkauskokojen suosiminen viittaa siihen, että unilääkkeitä käytetään paljon pitkä-

aikaisesti. Kalliimmasta hinnasta huolimatta pienten pakkauskokojen suosiminen saattaisi vähentää unilääkkeiden liikkakäyttöä.

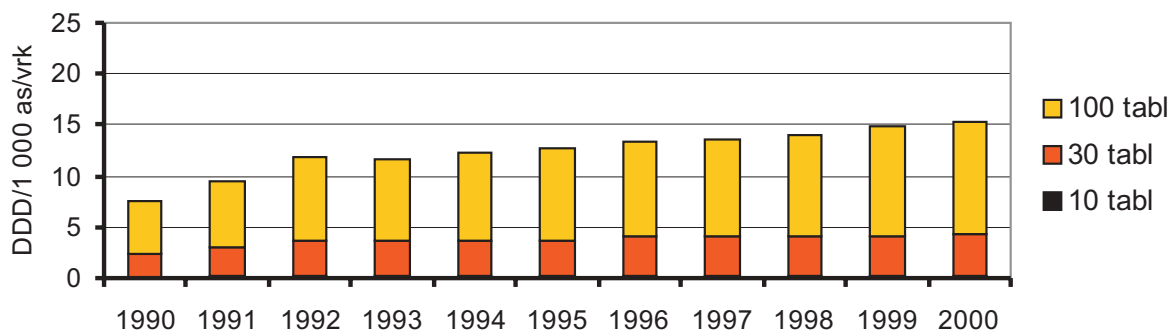
Kirjallisuus

1. Suomen Lääketilasto 2000. Lääkelaitos ja Kansaneläkelaitos. Helsinki, 2001.
2. Klaukka T. Unilääkkeiden hinnat ja korvattavuus. Kunnallislääkäri 2:73, 2001.
3. Unilääketyöryhmän suositukset. Suomen Lääkärilehti 4:272-274, 1993.

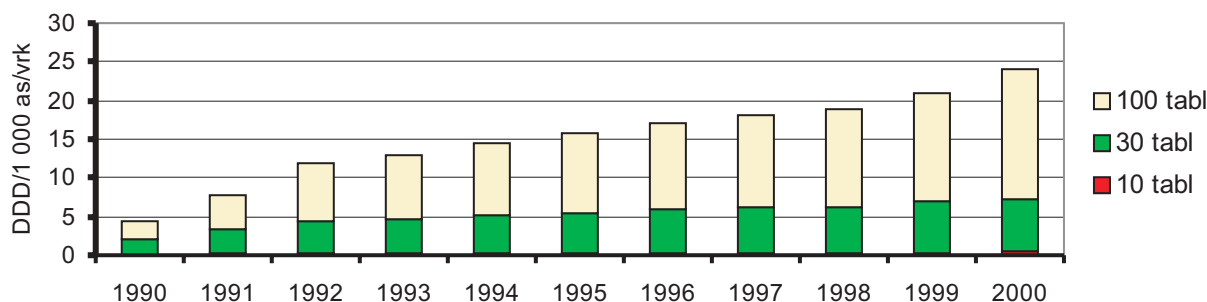
Kuva 2. Unilääkkeiden pakkauskohdainen kulutus avohoidossa.



Kuva 3. Tematsepaamin kulutus avohoidossa.



Kuva 4. Tsopiklonin kulutus avohoidossa.



Maarianohdaketta maksavaivoihin?

Maarianohdake (Silybum marianum, Carduus marianus) on perinteinen eurooppalainen lääkekasvi, jonka siemeniä on vuosisatoja käytetty ylävatsa- ja sappivaivojen sekä maksasairauksien hoidossa.

Rohdoksen siemenet sisältävät flavonoideja, joita pidetään rohdoksen vaikuttavina aineina ja niistä tärkeimpiä nimitetään yhteisnimellä silimariineiksi. Nykyään silimariiniryhmän yhtä aineosaa eli silibiniiniä käytetään sienimyrkytysten hoidossa lyhyenä suonensisäisenä infuusiona (1).

Selvitysten mukaan 20–30 % maksasairauksista kärsivistä yrittää lievittää oireitaan erilaisilla rohdos tuotteilla (2,3). Eniten potilaat käyttävät maarianohdakkeen siemenistä valmistettuja, voimakkaasti konsentroituja uutevalmisteita, jotka sisältävät 70–80 % silimariineja. Maarianohdake on mainittu Lääkelaitoksen päätöksessä lääkeluettelosta. Suomessa ei ole kaupan yhtään maarianohdaketta sisältävää rohdos- tai erityisvalmistetta.

Teho

Laadukkaita kliinisiä tutkimuksia maarianohdakkeen vaikutuksista ja tehosta maksasairauksissa on julkaistu vähän ja niiden tulokset ovat ristiriitaisia (2,4,5,6). Rohdoksella on tehty parikymmentä satunnaistettua kaksoissokkotutkimusta, joissa sen tehoa erilaisissa maksasairauksissa on verrattu lumeeseen. Näiden tutkimusten tuloksia on analysoitu yhdessä systemaattisessa katsauksessa (7). Katsauksen mukaan konsentroidut uutteet saattavat lievittää vähän maksasairauksien oireita, ja joissakin tutkimuksissa on todettu myös maksaentsyymien ja histologisten näytteiden normalisoitumista, jopa kuolleisuuden vähentymistä.

Luotettavien johtopäätösten tekeminen maarianohdakeuutteiden kliinisestä merkityksestä on toistaiseksi mahdotonta tutkimusten yleisen heikkotasoisuuden takia (2,7,8). Useimmissa tutkimuksissa maksasairauksia on käsitelty kokonaisuutena eikä niitä ole eritelty tarkemmin taudin etiologian, histologisen vaikeusasteen tai aktiivisuuden perusteella.

Suomalaisessa vuonna 1982 julkaistussa tutkimuksessa (n=106) maarianohdakeuute laski merkittävästi kohonneita maksaentsyymipitoisuuksia lumeeseen verrattuna kuukauden käytön jälkeen alkoholin aiheuttamissa maksavaurioissa (9).

Kahdessa parhaassa kliinisessä tutkimuksessa konsentroitua uutetta annettiin alkoholikirroosipotilaille. Toisessa tutkimuksessa (n=146) maksa-arvoissa ei todettu muutoksia, mutta potilaiden kuolleisuus väheni merkittävästi 3–6 vuoden seuranta-aikana (10). Toisessa, kaksi

vuotta kestäneessä tutkimuksessa (n=125) rohdoksella ei todettu parantavaa vaikutusta maksan toimintaan eikä potilaiden oireisiin (11). Alustavan tutkimuksen (n=27) mukaan rohdoksesta ei ole apua primaarissa biliaarisessa kirroosissa käytettäessä ursodeoksikoolihapon lisänä (12).

Yhdysvalloissa on käynnissä kansallisen Kansanterveyslaitoksen tukema tutkimus konsentroidun maarianohdakeuutteen vaikutuksista ja tehosta kroonisissa maksasairauksissa, etenkin C-hepatiitissa.

Kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että silimariinit saattavat vähentää maksatoksisten aineiden aiheuttamia soluvaurioita (3,4). Tämän perusteella maarianohdakevalmisteita usein suositetaan 'suojamaan maksaa' haitallisilta kemiallisilta aineilta, kuten alkoholilta, lääkeaineilta ja erilaisilta myrkyiltä. Alustavan ihmistutkimuksen mukaan silimariinien (420 mg/vrk) ei todettu estävän takriinin aiheuttamaa maksaentsyymien nousua, mutta ne saattavat vähentää muita lääkkeen aiheuttamia haittavaikutuksia (13).

Turvallisuus

Konsentroidut, 70–80 % silimariineja sisältävät siemenuutevalmisteet ovat suositetuilla 300–600 mg:n annoksilla ja lyhytaikaisessa käytössä yleensä hyvin siedettyjä. Suurilla, yli 1 500 mg päiväannoksilla on ulostava vaikutus. Rohdoksen käyttöön liittyviä ehdottomia vasta-aiheita tai merkittäviä yhteisvaikutuksia tavan-



omaisten lääkkeiden kanssa ei ole ole raportoitu.

Maarianohdakevalmisteita suositetaan usein käytettäväksi maksatoksisten lääkeaineiden kanssa rohdoksen mahdollisen maksaa suojaavan vaikutuksen takia. Tutkimuksia tällaisen yhdistelmähoidon tehosta ja vaikutuksista mm. lääkkeen pitoisuuksiin plasmassa ei ole julkaistu.

Henkilöt, jotka ovat allergisia asterikasveille (*Asteraceae*), saattavat saada yliherkkyysoireita myös maarianohdakkeesta. Rohdosta ei suositeta käytettäväksi lapsilla eikä raskauden tai imetyksen aikana, koska riittävää tietoa rohdoksen turvallisuudesta ei ole. Parissa alustavassa tutkimuksessa rohdosta on käytetty raskaana olevilla eikä haittoja ole todettu.

Kirjallisuutta

1. Kivistö KT, Kinos M, Neuvonen PJ. Antidootit myrkytysten hoidossa. Suomen Lääkäril 1997; 52: 963-972.
2. Flora K, Hahn M, Rosen H, Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. Am J Gastroenterol 1998; 93: 139-143.
3. Seeff LB, Lindsay KL, Bacon BR, Kresina TF, Hoofnagle JH. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. Hepatology 2001; 34: 595-603.
4. Schuppan D, Jia JD, Brinkhaus B, Hahn EG. Herbal products for liver diseases: A therapeutic challenge for the new millennium. Hepatology 1999; 30: 1099-1104.
5. Langmead L, Rampton DS. Review article: Herbal treatment in gastrointestinal and liver disease – benefits and dangers. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1239-1252.
6. Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. Drugs 2001; 61: 2035-2063.
7. Milk Thistle: Effects on Liver Disease and Cirrhosis and Clinical Adverse Effects. Evidence Report/Technology Assessment: Number 21. AHRQ publication No 01-E024, September 2000. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. www.ahrq.gov/clinic/epcsums/milkts.htm
8. Bass NM. Is there any use for non-traditional or alternative therapies in patients with chronic liver disease. Curr Gastroenterol Reports 1999; 1: 50-56.
9. Salmi HA, Sarna S. Effect of silymarin on chemical, functional and morphological alterations of the liver: A double-blind study. Scand J Gastroenterol 1982; 17: 517-521.
10. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H ym. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. J Hepatol 1989; 9: 105-113.
11. Pares A, Planas R, Torres M ym. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. J Hepatol 1998; 28: 615-621.
12. Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, Therneau TM, Lindor KD. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with suboptimal response to ursodeoxycholic acid. Hepatology 2000; 32: 897-900.
13. Allain H, Schuck S, Lebreton S ym. Aminotransferase levels and silymarin in de novo tacrine-treated patients with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 1999; 10: 181-185.

Mikäli epäilee maksan toiminnan häiriötä tai sairautta, sitä ei tule hoitaa omatoimisesti maarianohdakevalmisteilla ennen tarkempaa lääkärin tutkimusta. Valmisteita voi halutessa kokeilla lääkärin tutkimuksen jälkeen lääkärin ohjeiden mukaan. Maksasairauksissa lääkehoidosta on yleensä vain vähän hyötyä. Alkoholin aiheuttamissa maksavauriossa abstinenssi eli alkoholista pidättäytyminen parantaa ennustetta selvästi. Maarianohdakkeella on tehty vain vähän ihmistutkimuksia ja niiden tulokset ovat ristiriitaisia, mutta rohdos saattaa lievittää oireita tai jopa parantaa hieman ennustetta joissakin maksasairauksissa. Mitään suosituksia siitä, missä maksasairauksissa ja millä annoksilla ei kuitenkaan näiden tutkimusten perusteella voida antaa. Myöskään maarianohdakkeen ehkäisevästä vaikutuksesta ei ole näyttöä eikä rohdosta tule käyttää esimerkiksi alkoholin aiheuttamien maksavaurioiden ehkäisemiseksi.

Luonnonkumikäsineiden laatu paranee

Lääkelaitos on seurannut vuodesta 1994 lähtien lateksista valmistettujen tutkimus- ja leikkauskäsineiden allergeenipitoisuuksia (1, 2).

Uusimmassa tutkimuksessa testattiin keväällä 2001 markkinoilla olleita käsineitä. Eri käsinetyyppejä ja/tai -merkkejä oli tutkimuksessa yhteensä 69, joista leikkauskäsineitä 29 ja tutkimuskäsineitä 40. Käsineiden allergeenipitoisuus mitattiin aikaisempien tutkimuksien tapaan IgE-ELISA-inhibitiomenetelmällä (3). Tutkimus tehtiin Lääkelaitoksen, Kansanterveyslaitoksen immunobiologian laboratorion ja Tampereen yliopistollisen sairaalan ihotautien klinikan yhteistyönä.

Käsineet on tällä kertaa ryhmitelty allergeenipitoisuutensa perusteella aikaisemman kolmen ryhmän asemasta viiteen luokkaan: 1) allergeenipitoisuus alle menetelmän mittauskynnyksen, 2) allergeenipitoisuus hyvin matala (< 1 AU/ml), 3) matala (< 10 AU/ml), 4) kohtalainen (10–100 AU/ml) tai 5) korkea (> 100 AU/ml).

Allergeenipitoisuuden ollessa alle 10 AU/ml käsineissä on yleisimpiä luonnonkumin allergeeneja niin vähän, että ne soveltuvat suurimmalle osalle herkistyneistä käyttäjistä (4), eikä niiden käyttö myöskään kokemusten mukaan näytä aiheuttavan uusien käyttäjien herkistymistä. Tutkimusten mukaan (5) korkeat allergeenipitoisuudet ovat sen sijaan terveysriski, ei ainoastaan herkistyneille työntekijöille ja potilaille, vaan myös muille luonnonkumituotteita käyttäville.

Tässä tutkimuksessa 12 käsineen allergeenipitoisuus todettiin niin matalaksi, että se oli alle menetelmän mittausrajan (luokka 1), 15 käsineen allergeenipitoisuus oli alle 1 AU/ml (luokka 2) ja 20 käsineen al-

lergeenipitoisuus välillä 1–9 AU/ml (luokka 3). Kohtalainen allergeenipitoisuus mitattiin 18 käsineestä. Vain neljän käsineen allergeenipitoisuus oli suuri (yli 100 AU/ml).

Vuosina 1994–2001 tehtyjen tutkimusten perusteella voidaan todeta, että markkinoilla olevien luonnonkumikäsineiden lateksiallergeenipitoisuudet ovat oleellisesti pienentyneet. Vuodesta 1995 kaikista markkinoilla olevista käsineistä suuren allergeenipitoisuuden (yli 100 AU/ml) omaavien käsineiden osuus on laskenut 30 prosentista 6 prosenttiin (kuva).

Kahdella viimeisellä tutkimuskerralla on havaittu, että erityisesti puuterillisten käsineiden allergeenipitoisuudet olivat keskimäärin suuremmat kuin puuterittomien. Toisaalta markkinoilla on silti myös muutamia hyvin matala-allergeenisia (luokka 2) puuterillisiä käsineitä. Puuterin ja allergeenipitoisuuden välisen korrelaation syy on epäselvä, ja sen selvittäminen edellyttää lisätutkimuksia.

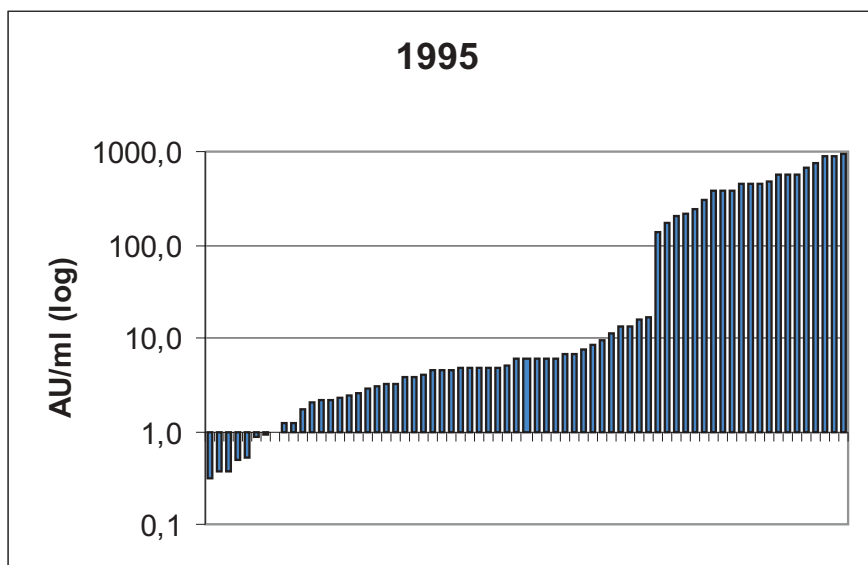
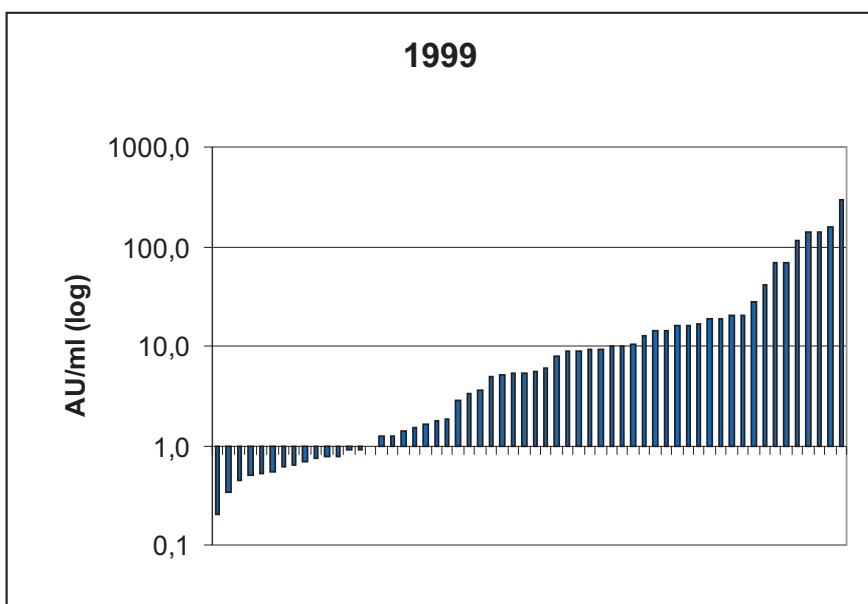
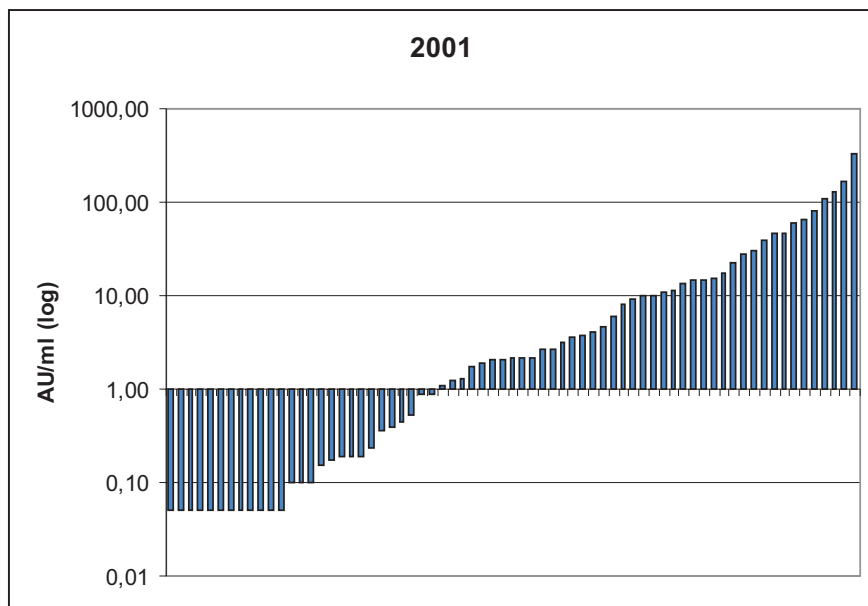
Luonnonkumikäsineiden allergeenipitoisuuksien laskuun on todennäköisesti vaikuttanut mm. se, että valmistajat ottavat paremmin huomioon Euroopan talousalueella voimaan tulleet terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita koskevat turvallisuusvaatimukset. Myönteiseen kehitykseen ovat myös vaikuttaneet allergeenipitoisuuksien alentamiseen tähtäävä tutkimus-, valistus- ja standardointityö sekä käyttäjien valvottuneisuus käsineiden valinnassa. Euroopan komissio on kiinnittänyt huomiota luonnonkumista valmistettujen tarvikkeiden aiheuttamiin

allergiaongelmiin. Sen koolle kutsuttu työryhmä on kartoittanut nykytilannetta ja tulee antamaan lausuntonsa lähiaikoina.

Käsineiden pakkausmerkinnöissä tulisi selvästi ilmetä, että tuote sisältää luonnonkumia. Kuudessa käsinetyypissä todettiin merkintä käsineiden hypoallergeenisuudesta. Kahdessa tapauksessa käsineiden allergeenipitoisuus oli kuitenkin luokassa 4 (kohtalainen). Termille "hypoallergeenisuus" ei ole perusteita, ennen kuin käsite on yksiselitteisesti määritelty. Se edellyttää mm. kaikkien käytössä olevaa yhtenäistä ja luotettavaa lateksiallergeenisuuden testimenetelmää. Tällainen menetelmä on jo kehitetty ja on validointivaiheessa. Uusi testimenetelmä ja uudet standardit tulevat lähitulevaisuudessa parantamaan oleellisesti käsineiden allergeenipitoisuuksien vertailtavuutta.

Vaikka käsineiden lateksiallergeenisuuspitoisuuksissa on tehdyissä seurantatutkimuksissa todettu selvää vähentymistä, on edelleen todettu huomattavia allergeenipitoisuuksien eroja paitsi eri valmistajien käsineiden, myös saman valmistajan eri käsinetyypien ja jopa saman käsineen eri erien välillä. Lääkelaitos haluaa korostaa, että tämä tutkimus on tehty tietyn käsinetyypin yhdestä erästä, eikä tuloksia voi välttämättä yleistää koskemaan saman käsineen muiden erien allergeenipitoisuuksia. Ostaja voi halutesaan edellyttää tarjouspyynnössään tai ostosopimuksessaan, että valmistaja ilmoittaa hankittavan käsineerän allergeenipitoisuutta koskevat testitulokset. Valmistajat ja maahan-

Lateksikäsineiden allergeenipitoisuudet vuosien 2001, 1999 ja 1995 tutkimuksissa. Allergeenitasot on ilmoitettu arbitraarisina allergeeniyksikköinä (AU)/ml 1:5 (w/v) laimennettua uutetta. Nestemäisen luonnonlateksin pitoisuudeksi on sovittu 100 000 AU/ml. Alle 1 AU/ml tarkoittaa hyvin matalaa allergeenitasoa, 1–9 AU/ml matalaa, 10–100 AU/ml kohtalaista ja yli 100 AU/ml korkeaa tasoa. Alle mittauskynnyksen olevien pitoisuuksien graafista esittämistä varten niille on annettu arvo 0,05 AU/ml.



tuojat voivat edelleen testauttaa markkinoille tuomansa lateksikäsi-
ne-erät HUS:in iho- ja allergiasairaa-
lassa. Näistä tutkimuksista antaa
tietoja sairaalakemisti Soili Mäki-
nen-Kiljunen, puh. (09) 4718 6431.

Tutkimusryhmän vastuullisina
tutkijoina ovat olleet, samoin kuin
aikaisemmissa käsinetutkimuksissa,
apulaisylilääkäri, dosentti Kristiina
Turjanmaa, Tampereen yliopistollis-
sen sairaalan ihotautien klinikasta
ja tutkimusprofessori Timo Palosuo
Kansanterveyslaitoksesta.

Käsi-
nekohtaiset tulokset ovat
nähtävissä Lääkelaitoksen kotisivuil-
ta, www.laakelaitos.fi, ja muuta tie-
toa aiheesta löytyy komission työ-
ryhmän (*Scientific Committee on
Medicinal Products and Medical De-
vices, Opinion on Natural rubber
latex allergy*) sivuilta http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scmp/out31_en.pdf

Kirjallisuutta

1. Turjanmaa K, Reunala T, Mäkinen-Kiljunen S, Palosuo T, Alenius H. Investigation of allergenicity of latex gloves used in health care 1994. Publications of National Agency for Medicines 1994.
2. Palosuo T, Turjanmaa K, Reunala T, Mäkinen-Kiljunen S, Alenius H. Allergen content of latex gloves used in 1994-1996 in health care in Finland. Results of renewed market survey in 1995. Publications of National Agency for Medicines 1996; 2:1-7.
3. Palosuo T, Mäkinen-Kiljunen S, Alenius H, Reunala T, Yip E, Turjanmaa K. Measurement of natural rubber latex allergen levels in medical gloves by allergen specific IgE- ELISA inhibition, RAST-inhibition, and skin prick test. Allergy 1998; 53:59-67.
4. Turjanmaa K, Kanto M, Kautiainen H, Reunala T, Palosuo T. Long-term outcome of 160 adult patients with natural rubber latex allergy. J Allergy Clin Immunol, Suppl. (painossa)
5. Turjanmaa K, Alenius H, Mäkinen-Kiljunen S, Reunala T, Palosuo T. Natural rubber latex allergy [review]. Allergy 1996; 51:593-602.

Lääkevalmisteiden perusrekisteri saatavilla

Lääkelaitos tuottaa Lääkevalmisteiden perusrekisterin kerran kuukaudessa helmikuun 2002 alusta lukien. Tiedosto on saatavissa ascii-muodossa sähköpostin liitetiedostona. Tiedoston koko koodistoinen on pakattuna noin 600 kilotavua.

Lääkevalmisteiden perusrekisteri on tarkoitettu pääasiassa lääkevalmisteiden hankinnoista, jakelusta ja myynnistä vastaaville organisaatioille, lääkemääräyksiä tuottaville terveydenhuolto-organisaatioille ja lääkäreiden työasemaohjelmien tuottajille.

Perusrekisteri sisältää lääkevalmisteen tunniste-, luokittelu-, lääkeaine- ja pakkaustietojen lisäksi seuraavat koodistot: määräämisehto-, ATC-, lääkekuoto- ja säilytysastikoodistot. Rekisterissä on mukana kaikki myyntiluvalliset pakkauskoot, siten tiedostossa on myös pakkauskokoja, jotka eivät ole Suomessa kaupan. Tiedosto ei sisällä lääkevalmisteiden hintatietoja eikä Kelan sairausvakuutuskorvaustietoja.

Lääkevalmisteiden perusrekisteri on maksullinen. Rekisterin voi tilata joko kertatoimituksena tai kuukausittain toimitettavana kestopilauksena. Tarkemmat ohjeet ja rekisterin kuvaus ovat Lääkelaitoksen kotisivuilla osoitteessa www.laakelaitos.fi.

Lisätietoja perusrekisteristä antavat Tinna Voipio, puh. (09) 47334 296 ja Leila Mälkönen, puh. (09) 47334 224, sähköposti: Laakerekisteri@nam.fi

```
PAKKAUSNRO;VNRNRO;PAKKAUSKOKO;KERROIN;KOKO;YKSIKKO;LAITE;ASTIATUN;KAUPPAANTULOPV
M;KAUPASTAPOISPVM;RESEPTISTATUS;LAAKENIMI;VAHVUUS;LAAKEMUOTONIMI;LAAKEMUOTOTUN;H
ALTIJA;HUM;VET;RINNAKKAISTUONTI;VAIKAINELKM;ATCKOODI;ATCTUN;DDD;DDDYKSIKKO;HUUME
;PSYKOLUOKITUS;LIIKENNEVAARA;EHTOKOODI;MYNTILUPANRO;EUMYNTILUPANRO;PAATOSPVM;P
AATTYMISPVM;TILANIMI;TILAKOODI;MUUTOS;EDELLINEN_VNRNRO
16997;;40 g;1;40.00;g;;14;;;R;DAKTARIN;2 %;oraaligeeli;334;Paranova Oy
;1;0;1;1;A01AB09;17;0.2;g;;;0;;13940;;1999-10-25;;Myyntilupa myönnetty;5;;
11814;;20;1;20.00;kpl;;9;;;K;TALIDAT;500 mg;purutabletti;139;Merck Oy
;1;0;0;1;A02AD04;68;10;ED;;;0;;13605;;1998-08-10;;Myyntilupa myönnetty;5;;
11815;;50;1;50.00;kpl;;9;;;K;TALIDAT;500 mg;purutabletti;139;Merck Oy
;1;0;0;1;A02AD04;68;10;ED;;;0;;13605;;1998-08-10;;Myyntilupa myönnetty;5;;
11816;;100;1;100.00;kpl;;9;;;K;TALIDAT;500 mg;purutabletti;139;Merck Oy
;1;0;0;1;A02AD04;68;10;ED;;;0;;13605;;1998-08-10;;Myyntilupa myönnetty;5;;
4737;;2 PÄ;1;2.00;kpl;Päivystyspakkaus;9;;;R;RANIMEX;300 mg;tabletti,
kalvopäällysteinen;235;Orion-yhtymä Oyj
```

```
ATCTUN;ATCKOODI;SELITES;SELITER;DDD;DDDYKSIKKO
1;A;RUUANSULATUSELINTEN SAIRAUKSIEN JA AINEENVAIHDONTASAIRAUKSIEN
LÄÄKKEET;MATSMÄLTNINGSORGAN OCH ÄMNESOMSÄTTNING;;
2;A01;SUUN JA HAMPAIDEN HOITON TARKOITETUT VALMISTEET;MEDEL VID MUN- OCH
TANDSJUKDOMAR;;
3;A01A;SUUN JA HAMPAIDEN HOITON TARKOITETUT VALMISTEET;MEDEL VID MUN- OCH
TANDSJUKDOMAR;;
4;A01AA;Hammasmätää ehkäisevät lääkeaineet;Medel mot karies;;
5;A01AA01;Natriumfluoridi;Natriumfluorid;1.1;mg
6;A01AA02;Natriummonofluorofosfaatti;Natriummonofluorofosfat;;
7;A01AA03;Olaflluuri;Olafllur;1.1;mg
8;A01AA30;Yhdistelmävalmisteet;Kombinationer;;
9;A01AB;Suun paikallishoiton tarkoitettut mikrobilääkkeet;Kemoterapeutika och
antiseptika för lokala behandling i munhålan;;
10;A01AB02;Vetyperoksidi;Väteperoxid;60;mg
```

```
PAKKAUSNRO;AINETUN;AINENIMI
1;611;Barii sulfas
12;91;Acidum ascorbicum
```